

544881

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年9月30日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/083188 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 237/14, A61K 31/50, 31/501,  
A61P 37/06, 29/00, 9/10, 31/04, 19/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003487

(22) 国際出願日: 2004年3月16日 (16.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-073403 2003年3月18日 (18.03.2003) JP

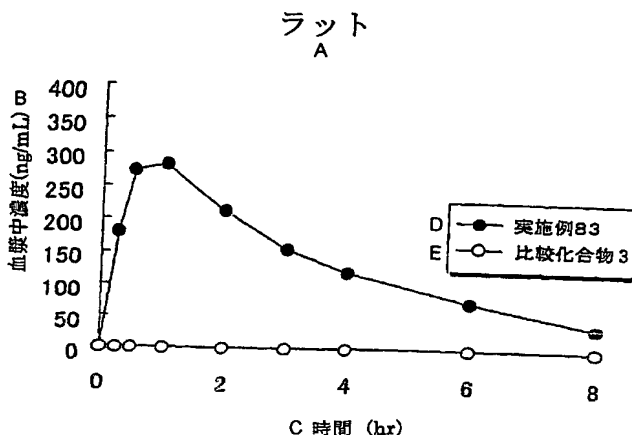
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 京谷 善徳 (KY-OTANI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒2070021 東京都東大和市立野3丁目1293-10-2-112 Tokyo (JP). 古志 朋之 (KOSHI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒3530006 埼玉県志木市館2丁目4-4-206 Saitama (JP). 執行洋陸 (SHIGYO, Hiromichi) [JP/JP]; 〒1830035 東京都府中市四谷6丁目18-18 Tokyo (JP). 吉崎 栄男 (YOSHIZAKI, Hideo) [JP/JP]; 〒3501315 埼玉県狭山市北入曽459-16 Saitama (JP). 北村 崇博 (KITAMURA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1890001 東京都東村山市秋津町1丁目25-7 Tokyo (JP). 竹村 俊司 (TAKEMURA, Shunji) [JP/JP]; 〒1920045 東京都八王子市市和田町5丁目31-18 Tokyo (JP). 安岡 京子 (YASUOKA, Kyoko) [JP/JP]; 〒2070012 東京都東大和市新堀3丁目19-3-305 Tokyo (JP). 戸塚 順子 (TOTSUKA, Junko) [JP/JP]; 〒1790071 東京都練馬区  
[続葉有]

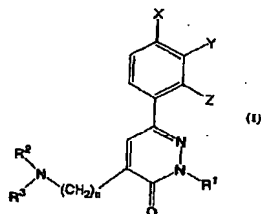
(54) Title: WATER-SOLUBLE PHENYLPYRIDAZINE DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬



A...RAT  
B...CONCENTRATION IN PLASMA (ng/mL)  
C...TIME (hr)  
D...EXAMPLE 83  
E...COMPARATIVE COMPOUND 3

(57) Abstract: A phenylpyridazine derivative represented by the general formula (1): (1) (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, and n are the same as defined in the description) or a salt thereof; and a medicine containing the derivative or salt. The phenylpyridazine derivative has excellent interleukin-1 $\beta$  production inhibitory activity and has high water solubility and high oral absorbability.



[続葉有]



旭町 1 丁目 7 - 1 Tokyo (JP). 佐藤 精一 (SATO, Sei-ichi) [JP/JP]; 〒1670043 東京都杉並区上荻 4 丁目 4 - 1 - 2 0 2 Tokyo (JP).

SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

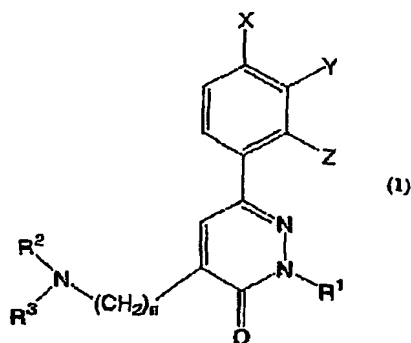
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (1) :



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Z 及び n は明細書記載の通り)

で表されるフェニルピリダジン誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬。

本発明によれば、優れたインターロイキン-1β 産生抑制作用を有する水溶性、経口吸収性の高い水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬を提供することができる。

## 明 細 書

## 水溶性フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬

## 技術分野

本発明は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を示し、水溶性及び経口吸収性が高く、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用な水溶性フェニルピリダジン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

## 背景技術

多くの疾患、例えばリウマチ、関節炎、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病などにおいて、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 $\beta$ の産生亢進が認められる。このインターロイキン-1 $\beta$ は、コラーゲナーゼやPLA<sub>2</sub>のような炎症に関与すると考えられている酵素の合成を誘導し、また動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらす。一方、正常な生体においてインターロイキン-1 $\beta$ は、インターロイキン-1レセプター、可溶性インターロイキン-1レセプター、インターロイキン-1レセプターアンタゴニストによりその活性が制御されている。

各種疾患モデルに対し、それら生体活性抑制物質の遺伝子組換え体、抗インターロイキン-1 $\beta$ 抗体及び抗レセプター抗体を用いた研究ならびにノックアウトマウスを用いた研究からインターロイキン-1 $\beta$ が生体内で重要な役割を演じていることが明らかにされ、インターロイキン-1 $\beta$ の抑制作用を有する物質はそれら疾患の治療薬として期待されるようになった。

例えば、それら多くの疾患のうち、リウマチの治療に使用されている免疫抑制剤やステロイドがインターロイキン-1 $\beta$ の産生を抑制することが報告されている。現在開発中の薬物においても、例えばベンゾイルプロピオン酸誘導体であるKE298(日本炎症学会(11回)、1990年)は免疫調整剤であるがインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用も有することが報告されている。また、COX-2選択的阻害剤と言われる一群の化合物においても、例えば、フェノキシスルホンアニリド誘導体であるニメスリド(独国特許出願公開第2333643号公報)や、フェノキシベンゾピラン誘導体であるT-614(米国特許第4,954,518)、また、デュアルインヒビター(COX-1/5-L0)であるテニダップ(オキシインドール誘導体)においてもインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用が認められる。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用が主作用ではなく、本来の作用に比べ低い活性しか有していない。

近年、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を目的にした合成研究が増大している。産生抑制剤としては、炎症シグナルの細胞核への伝達過程および転写翻訳段階を抑制する化合物群とインターロイキン-1 $\beta$ の前駆体をプロセッシングする酵素ICEを阻害する化合物群に分類される。前者の作用を有すると推定される化合物としては、SB203580(特表平7-503017号公報)、FR167653(Eur. J. Pharm., 327, 1997, 169-175)、E-5090(欧州特許出願公開第376288号公報)、CGP47969A(Gastroenterology, 1995, 109, 812-818)、ヒドロキシインドール誘導体(Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 187-198)、およびトリアリール基ピロール誘導体(国際公開WO 9705878号公報)などが；後者の作用を有すると推定される化合物としては、ペプチド化合物であるVE-13,045(Cytokine, 8(5), 1996, 377-386)などが知られている。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、十分なインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制効果が得られるものではなかった。

一方、5,6-ジフェニルピリダジン誘導体が、鎮痛・消炎作用を有することが知



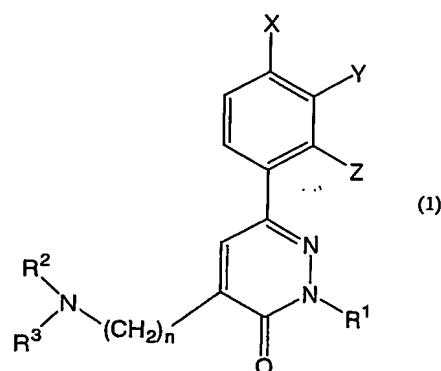
られている(Eur. J. Med. Chem., 1979, 14, 53-60)。また6-フェニルピリダジノン類が強心薬として有用であることが報告されいてる(米国特許第4, 404, 203)。しかしながらこれらのピリダジン類は、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用については、まったく知られていなかった。

また、本発明者らはW099/44995でフェニルピリダジン誘導体に高いインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用があることを既に報告している。又最近、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有するフェニルピリダジン誘導体(特開平7-69894, W098/41511, W099/10331, W099/10332, W099/25697, W000/50408)としていくつか報告されているが、本発明化合物とは化学構造が異なるものである。

#### 発明の開示

W099/44995に記載の化合物は、強力なインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有するが、水溶性が低く、錠剤等の製剤化にあたってはさらなる検討が必要であった。そこで、本発明者は、6-フェニルピリダジン-3-オンの4位に置換又は無置換のアミノアルキル基を導入することにより、飛躍的に水溶性が向上し、経口吸収性が良好であって、なおかつインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制効果に優れていることから、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療薬として有用な化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、 $R^1$ は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

$R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すが、 $R^2$ と $R^3$ が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよく；

X、Y及びZはそれぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していても良いアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は置換基を有していても良いアリール基を示し；

$n$ は1～5の数を示す。ただし、 $R^1$ がベンジル基又は $C_1-C_3$ アルキル基のとき、 $R^2$ 及び $R^3$ は水素原子又は同時に同一の $C_1-C_3$ アルキル基ではない。) )

で表されるフェニルピリダジン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体(1)又はその塩の医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、当該ピリダジン誘導体（１）又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン- $1\beta$ 産生亢進に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

#### 図面の簡単な説明

図１は、本発明化合物（実施例83）と比較化合物３の経口吸収性を示す図である。

図２は、本発明化合物（実施例23）の経口吸収性を示す図である。

図３は、本発明化合物（実施例25）の経口吸収性を示す図である。

図４は、本発明化合物（実施例143）の経口吸収性を示す図である。

図５は、本発明化合物（実施例245、実施例246）の経口吸収性を示す図である。

図６は、本発明化合物（実施例193、実施例247、実施例248、実施例249）の経口吸収性を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

一般式（１）中、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基のアルキル基部分は炭素数１～１２のもの、より好ましくは炭素数１～７のものを示す。これらのアルキル基部分としては、直鎖、分岐鎖、環状又は環状構造を有するもの、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

一般式（１）中、 $R^1$ で示されるアルキル基としては炭素数１～１２、さらに

炭素数 1～7、特に炭素数 4～7 のものが好ましい。このアルキル基には、直鎖、分岐鎖、環状又は環状構造を有するものが含まれ、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基が好ましい。

$R^1$ で示されるアルケニル基としては、炭素数 2～12 のもの、特に炭素数 2～7 のものが好ましい。当該アルケニル基としては、直鎖又は分岐鎖のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

$R^1$ で示されるアルキル基及びアルケニル基に置換し得る基としては、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基が挙げられる。ここでアリール基としては、炭素数 6～14 のアリール基、例えばフェニル基及びナフチル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。また、ヘテロアリール基としては、1～3 個の窒素原子を有する 5 又は 6 員環のヘテロアリール基、たとえばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が挙げられ、特にピリジル基が好ましい。

これらのアリール基又はヘテロアリール基に置換する基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等の 1～3 個が挙げられる。ここでハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。またアルキル基、アルコキシ基としては炭素数 1～12、特に炭素数 1～7 のものが好ましい。

$R^2$ 及び $R^3$ で示されるアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びジヒドロキシアルキル基としては、炭素数 1～12、特に炭素数 1～7 のものが好ましい。これらの基としては直鎖又は分岐鎖のものが好ましく、例えばメチル基、エチル

基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ジヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシブチル基等が挙げられる。

$R^2$  及び  $R^3$  で示されるアルキニル基としては炭素数 3 ~ 12、特に炭素数 3 ~ 7 のものが挙げられ、例えばプロパルギル基 (2-プロピニル基) 等が挙げられる。

$R^2$  及び  $R^3$  が隣接する窒素原子と一緒に形成する窒素含有飽和複素環式基としては、5 ~ 7 員の飽和複素環、例えばピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基等が挙げられ、特にピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基が好ましい。

これらの複素環式基に置換する基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキル基等が挙げられる。ここでハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数 1 ~ 12、好ましくは炭素数 1 ~ 7 のものが挙げられる。アルコキシカルボニル基としては  $C_1$  -  $C_{12}$  アルキルオキシカルボニル基、好ましくは  $C_1$  -  $C_7$  アルコキシカルボニル基が挙げられる。アラルキル基としてはフェニル  $C_1$  -  $C_7$  アルキル基、特にベンジル基が好ましい。

X、Y、Z で示されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数 1 ~ 12 のもの、特に炭素数 1 ~ 7 のものが好ましく、直鎖又は分岐鎖のものが特に好ましい。当該アルキル基に置換する基としてはハロゲン原子、アルコキシ基等が挙げられる。アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基としては、炭素数 1 ~ 12 のもの、特に炭素数 1 ~ 7 のものが好ましく、直鎖又は分岐鎖のものが特に好ましい。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルス

ルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。当該アリール基に置換する基としてはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。

nは1～5の数を示すが、1～3がより好ましく、1又は3が特に好ましい。

また、 $R^1$ がベンジル基又は $C_1-C_3$ アルキル基のとき、 $R^2$ 及び $R^3$ は水素原子又は同時に同一の $C_1-C_3$ アルキル基ではない。

一般式(1)中、 $R^1$ としてはイソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、(ハロゲノフェニル)エチル基、(ジハロゲノフェニル)エチル基、(ハロゲノフェニル)プロピル基、(ジハロゲノフェニル)プロピル基が特に好ましい。さらに、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(フルオロフェニル)エチル基、(ジフルオロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基、(ジクロロフェニル)プロピル基、(フルオロフェニル)プロピル基、(ジフルオロフェニル)プロピル基が特に好ましい。 $R^2$ 及び $R^3$ としては、それぞれ水素原子、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{1-7}$ ヒドロキシアルキル基、プロパルギル基が好ましい。 $R^2$ と $R^3$ が形成する複素環式基としては、 $C_{1-7}$ アルキル又はベンジル基が置換していてもよいピペラジニル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基が好ましい。Xとしてはメチル基、メトキシ基、メチルチオ基又はハロゲン原子が好ましい。Yとしては、水素原子、メチル基又はハロゲン原子が好ましい。Zとしては水素原子が好ましい。nは1又は3が好ましい。

また、本発明においては、 $R^1$ がハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル

基、(ハロゲンフェニル)エチル基、(ジハロゲンフェニル)エチル基、(ハロゲンフェニル)プロピル基及び(ジハロゲンフェニル)プロピル基から選ばれる基であり； $R^2$  ( $R^3$ ) N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である化合物がさらに好ましい。

さらに、 $R^1$ がクロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基及び(ジクロロフェニル)プロピル基から選ばれる基であり； $R^2$  ( $R^3$ ) N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である化合物が特に好ましい。

これらのうち、次に挙げる化合物が好ましい。4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジエチルアミ

ノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ア



ミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)

ル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] メチル - 2 H -  
 ピリダジン - 3 - オン、2 - (4 - クロロシンナミル) - 6 - (3 - フルオロ -  
 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H -  
 ピリダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 -  
 メトキシフェニル) - 4 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル]  
 - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 4 - (3 - ジメチ  
 ルアミノプロピル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピ  
 リダジン - 3 - オン、2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メ  
 トキシフェニル) - 4 - [3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 2 H - ピリダジ  
 ン - 3 - オン、4 - (3 - アミノプロピル) - 2 - シクロプロピルメチル - 6 -  
 (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン。

さらにまた、次に挙げる化合物が特に好ましい。

2 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチ  
 ルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジ  
 ン - 3 - オン、

2 - [3 - (2 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチ  
 ルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジ  
 ン - 3 - オン、

2 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチ  
 ルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジ  
 ン - 3 - オン、

2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) -  
 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (2 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) -  
 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (2 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) -

4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)

ル) - 4 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - [3 - (2 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

4 - アミノメチル - 2 - [3 - (2 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

4 - アミノメチル - 2 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - [3 - (1 - ピペラジニル) プロピル] - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

4 - (3 - アミノプロピル) - 2 - シクロプロピルメチル - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン、

2 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン -

3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

特に、次に挙げる化合物が好ましい。

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-

ーオン、2- (2, 6-ジクロロベンジル) -6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- [3- (2-クロロフェニル) プロピル] -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- [3- (4-クロロフェニル) プロピル] -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- [3- (1-ピペラジニル) プロピル] -2H-ピリダジン-3-オン、4- (3-アミノプロピル) -2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-フルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-フルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダ

ジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

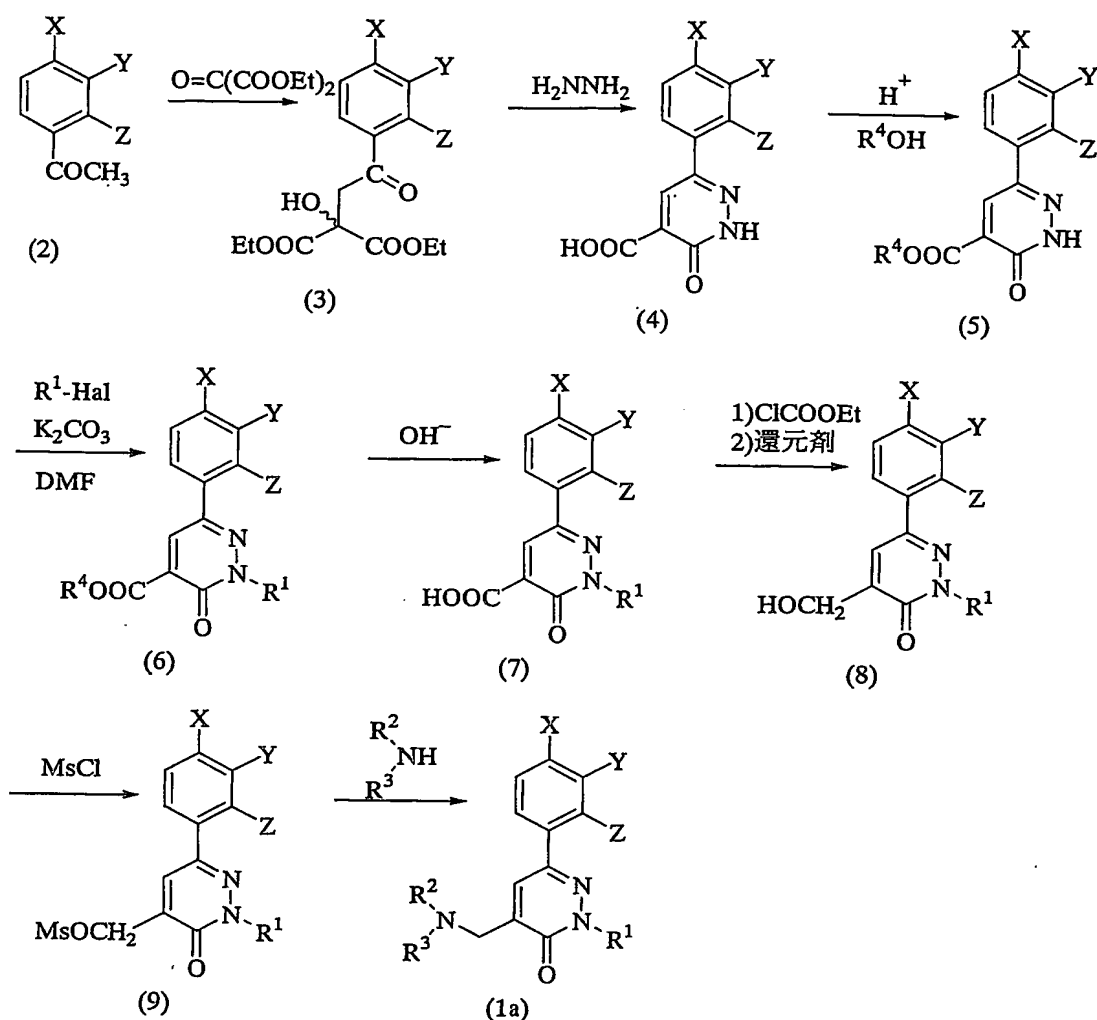
さらに次の化合物が、水溶性及び経口吸収性の点から、特に好ましい。2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン。

また、本発明化合物(1)の塩としては酸付加塩が好ましく、当該酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩及びメタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸、蔞酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

また、本発明化合物は溶媒和物の形態やケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、かかる溶媒和物及び異性体も本発明に包含される。溶媒和物としては、製造時などに用いた溶媒、例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用などに悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されるものではない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

本発明化合物（１）は、例えば次の（ａ）～（ｄ）の製法に従って製造することができる。

（ａ）式（１）中、 $n = 1$  の化合物の製法



（式中、R<sup>4</sup>はアルキル基を示し、Halはハロゲン原子を示し、Msはメタンスルホニル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y及びZは前記と同じ）

以下、各反応工程について説明する。

まず、アセトフェノン類（２）から化合物（５）までの工程は、アセトフェノン類（２）とジエチルケトマロネートを加熱攪拌して化合物（３）とし、これにヒドラジンを作用させて閉環反応を行い、次いで例えば水酸化ナトリウム等のア



ルカリで処理することにより化合物（４）を得、これをメタノール等のアルコールを反応させて化合物（５）を得る。

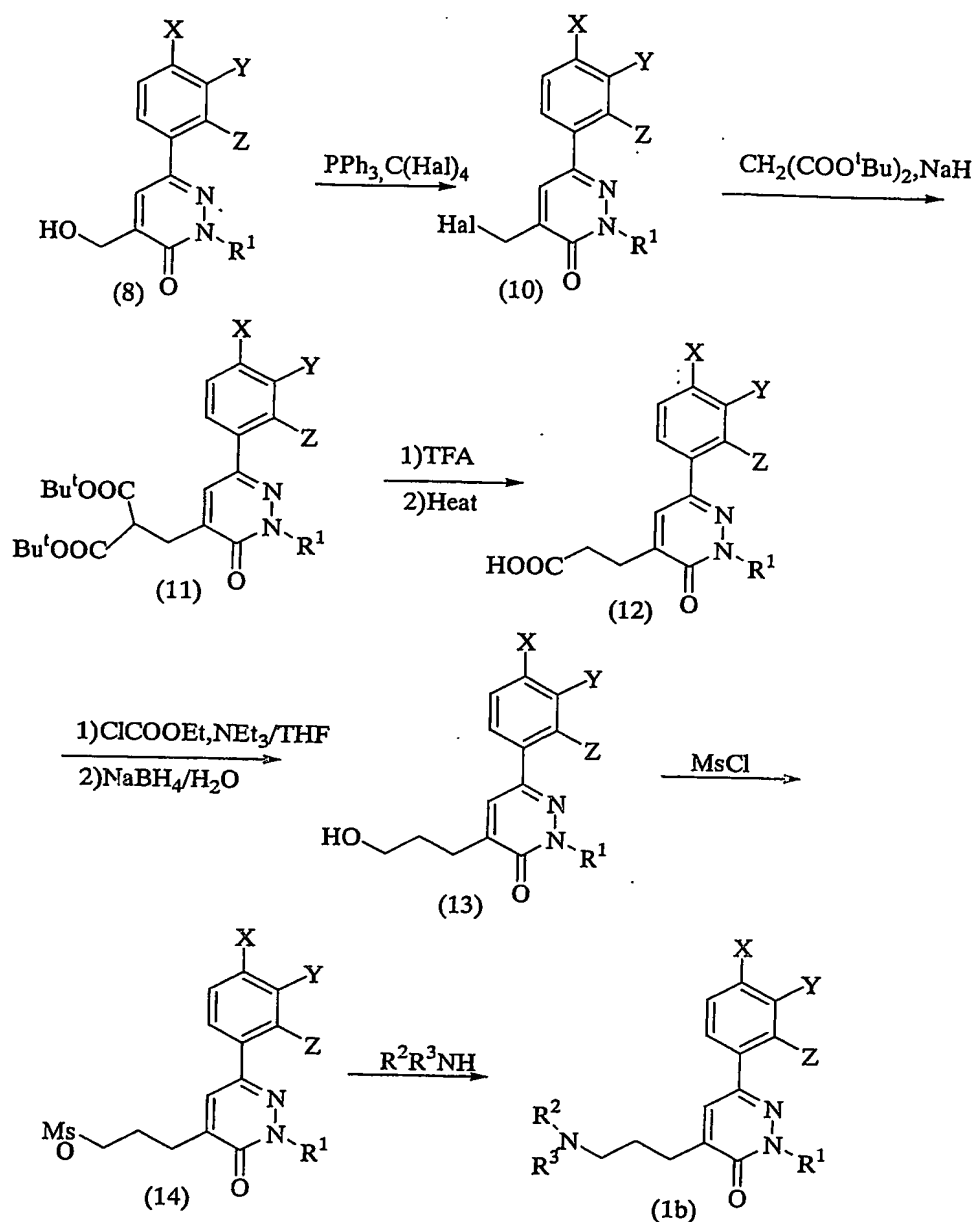
得られた化合物（５）に炭酸カリウム等のアルカリ存在下に $R^1-Hal$ を反応させて化合物（６）を得、これを加水分解して化合物（７）とし、これにクロロ炭酸エチルを作用させて酸無水物とした後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元して化合物（８）が得られる。この化合物（８）にトリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリドを反応させれば、この製法の鍵中間体である化合物（９）が得られる。

化合物（９）に所望のアミン類 $[R^2(R^3)NH]$ を反応させることにより目的化合物（１ a）が得られる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で炭酸カリウム等のアルカリの存在下又は非存在下で行うのが好ましい。なお、アミン類の基 $R^2$ 又は $R^3$ 中にアミノ基がある場合には適当な保護基（例えばアルコキシカルボニル基）で保護した原料を用いて反応を行った後、当該保護基を脱離させてもよい。

$R^2$ 及び $R^3$ が水素である化合物（１ a）を得るには、化合物（９）にフタルイミドカリウムを反応させ、次いでヒドラジン等を反応させることによって行うことができる。

また、 $X$ 、 $Y$ 及び／又は $Z$ がメチルスルフィニル基又はメチルスルホニル基である化合物（１ a）は、 $X$ 、 $Y$ 及び／又は $Z$ がメチルチオ基である対応する化合物を過酸、例えば過安息香酸等を用いて酸化することにより得ることができる。また、これらのメチルスルフィニル化又はメチルスルホニル化は、中間体（９）の段階で行ってもよい。

（b）式（１）中、 $n = 3$ の化合物の製法



(式中、Hal、Ms、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y及びZは前記と同じ)

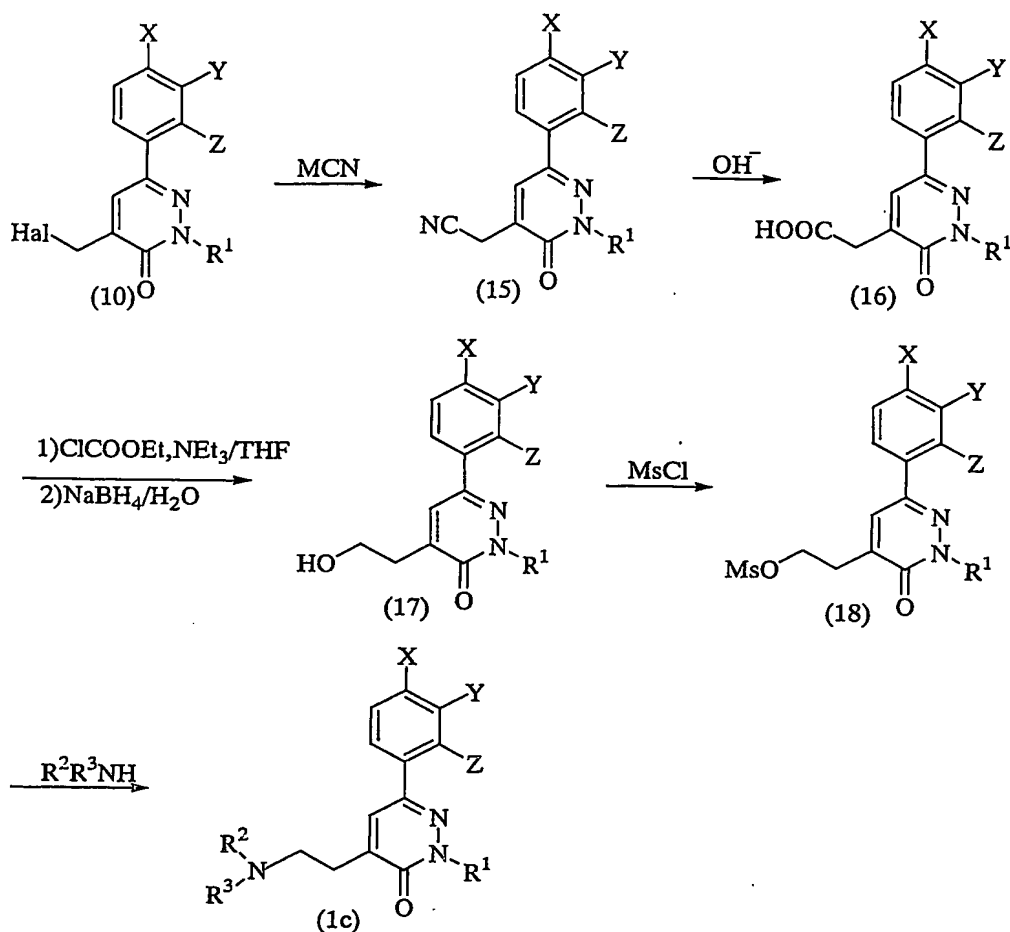
(b) の製法は、まず、化合物 (8) にトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素等の四ハロゲン化炭素を反応させハロゲン体 (10) を得、これに水素化ナトリウム存在下、マロン酸エステルを反応させ化合物 (11) を得る。得られた化合物 (11) にトリフルオロ酢酸等の酸を反応させジカルボン酸とし、さらに加熱することにより化合物 (12) が得られる。化合物 (12) にクロロ炭酸

エチルを作用させて酸無水物とした後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元して化合物(13)が得られる。この化合物(13)にトリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリドを反応させれば、本発明方法の鍵中間体である化合物(14)が得られる。

目的化合物(1b)は化合物(14)に対応するアミン類( $R^2R^3NH$ )を反応させることにより得られる。この反応は、例えばジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で炭酸カリウム等のアルカリの存在下又は非存在下で行うのが好ましい。なお、アミン類の基 $R^2$ 又は $R^3$ 中にアミノ基がある場合には適当な保護基(例えばアルコキシカルボニル基)で保護した原料を用いて反応を行った後、当該保護基を脱離させてもよい。

$R^2$ 及び $R^3$ が水素である化合物(1b)を得るには、化合物(14)にフタルイミドカリウムを反応させ、次いでヒドラジン等を反応させることによって行うことができる。

(c) 式(1)中、 $n=2$ の化合物の製法



(式中、Mは金属原子を示し、Hal、Ms、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y及びZは前記と同じ)

(c) の製法は、まずハロゲン体 (10) に青酸ナトリウムのような青酸塩を反応させニトリル体 (15) とした後、加水分解することにより化合物 (16) が得られる。得られた化合物 (16) から、メチレン基 3 個の場合と同様の方法によりアルコール体 (17)、メシルオキシ体 (18) を経て目的化合物 (1c) を得ることが出来る。

(d) 式 (1) 中、n = 4 又は 5 の化合物の製法。

これらの化合物は、前記 (b) 及び (c) の合成法を組み合わせることにより得ることができる。

本発明化合物 (1) の塩は、常法に従い有機酸又は無機酸を作用させることに

より得られる。

本発明化合物（１）は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

本発明化合物（１）は、水溶性に優れ、経口吸収性も良好であり、かつインターロイキン- $1\beta$  産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症、敗血症等の予防又は治療剤として有用である。虚血性疾患の例として、虚血性心疾患、虚血性脳障害、虚血性腎炎、および虚血性肝炎が挙げられる。

本発明の医薬組成物は化合物（１）又はその塩を有効成分とするものであり、この有効成分を単独又は他の薬学的に許容される溶解剤、賦形剤、結合剤、希釈剤等の担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、坐剤等の製剤とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、化合物（１）又はその塩をトラガントガム、アラビアガム、ショ糖エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶解剤、澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤：結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤：タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等と適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与により投与される。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、化合物（１）として、通常成人の場合、一日0.01～1000 mg、好ましくは0.1～100 mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

## 実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1 : 4 - ( 4 - tert - ブトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル ) メチルー 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) - 2 - イソブチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - フルオロトルエンの製造

3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアルデヒド 50 mg ( 0.36 ミリモル ) の THF ( 0.5 mL ) 溶液に、氷冷下メチルマグネシウムプロミド・THF 溶液 0.47 mL ( 0.93 M, 0.44 ミリモル ) を滴下した。反応液は室温に戻して 1 時間攪拌させた後、2 mol/L 塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状物として標題化合物 5.8 mg ( 定量的 ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  :

1.46 ( 3H, d,  $J=6.4$  Hz ), 2.26 ( 3H, d,  $J=1.8$  Hz ), 4.85 ( 1H, q,  $J=6.4$  Hz ), 6.99-7.06 ( 2H, m ), 7.14 ( 1H, dd,  $J=7.8, 7.8$  Hz ).

2) 3' - フルオロ - 4' - メチルアセトフェノンの製造

4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - フルオロトルエン 55.8 mg ( 0.36 ミリモル ) の塩化メチレン ( 1 mL ) 溶液にモレキュラシーブ 4A 56.0 mg、PCC 94.0 mg ( 0.43 ミリモル ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液はセライトを通過させてろ過し、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ シリカゲル 5 g、ヘキサン/酢酸エチル ( 10 / 1 ) ] で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 47.5 mg ( 86.0% ) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  :

2.32 ( 3H, d,  $J=1.8$  Hz ), 2.56 ( 3H, s ), 7.26 ( 1H, dd,  $J=7.6, 7.6$  Hz ), 7.56 ( 1

H, dd,  $J=1.6, 10.4$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=1.6, 7.8$  Hz).

3) 2-エトキシカルボニル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

3'-フルオロ-4'-メチルアセトフェノン4.92 g (32.3ミリモル) とジエチルケトマロネート6.19 g (35.6ミリモル) の混合物を120℃で48時間攪拌した。反応液は室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 100 g、クロロホルム/酢酸エチル (10/1)] で精製を行い、黄色結晶として標題化合物8.41 g (79.3%) を得た。

融点: 68.7–69.0℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.30(6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.34(3H, s), 3.78(2H, s), 4.25(1H, s), 4.31(4H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.29(1H, dd,  $J=7.6$  Hz), 7.59(1H, d,  $J=10.2$  Hz), 7.65(1H, d,  $J=1.5, 7.8$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3485, 1740, 1684, 1253, 856, 577.

4) 4-カルボキシー-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチル8.41 g (25.8ミリモル) のイソプロパノール (100 mL) 溶液にヒドラジン1水和物2.84 g (56.8ミリモル) を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、さらに同温度で4時間攪拌させた。これを氷冷し濃塩酸を加えて系内を酸性にし、析出物をろ取し、これを水で十分に洗浄後乾燥し、微黄色結晶性粉末として標題化合物5.67 g (87.7%) を得た。

融点: 281.3–282.0℃ (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

2.28(3H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.41(1H, dd,  $J=8.1, 8.1$  Hz), 7.67–7.73(2H, m), 8.

4.9 (1H, s), 14.09 (1H, br).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1641, 1441, 1125, 926, 806.

5) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 5.50 g (22.2ミリモル) のメタノール (100 mL) 懸濁溶液に、氷冷下塩化チオニル 2.72 g (24.4ミリモル) を滴下し、80℃で8時間攪拌した。反応液は室温に戻し、溶媒を減圧下留去した。残渣に氷冷下で水を加え析出物をろ取り、水洗後乾燥し、淡黄色微針状結晶として標題化合物 5.43 g (92.7%) を得た。

融点: 206.0–207.3℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.33 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 4.00 (3H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9$  Hz), 7.46–7.53 (2H, m), 8.32 (1H, s), 11.61 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1671, 1266, 1177, 1091, 812.

6) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン 5.28 g (20.0ミリモル) のN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸カリウム 5.53 g (40.0ミリモル)、イソブチルプロミド 3.29 g (24.0ミリモル) を加え80℃で1時間攪拌した。反応液は室温に戻し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g、クロロホルム/メタノール = 100/1 → 50/1) で分離精製を行い、オレンジ色油状物として標題化合物 5.41 g (84.9%) を得た。



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.32-2.42 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.12 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=7.8$ , 7.8 Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=1.6$ , 7.8 Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=1.6$ , 10.7 Hz), 8.21 (1H, s).

7) 4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン 5.27 g (16.6ミリモル) のメタノール (50 mL) 懸濁溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、60℃で15分間攪拌した。室温に戻し、水を加え、さらに濃塩酸で系内を酸性にした後、酢酸エチルで抽出を行った。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、無色微細針状結晶として標題化合物 4.73 g (93.8%) を得た。

融点: 159.0-159.5℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.02 (6H, d,  $J=6.7$  Hz), 2.33-2.42 (1H, m), 2.35 (3H, d,  $J=1.6$  Hz), 4.21 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J=7.8$ , 7.8 Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=1.8$ , 8.0 Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=1.8$ , 10.6 Hz), 8.63 (1H, s), 14.13 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 1742, 1633, 1574, 1425, 1101, 820.

8) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 4.53 g (14.9ミリモル) の THF (40 mL) 溶液に、トリエチルアミン 1.66 g (16.4ミリモル) を加え、氷冷下クロロ炭酸エチル 1.78 g (16.4ミリモル) の THF (5 mL) 溶液を滴下し30分間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩をろ過し、ろ液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 564 mg (14.9ミ

リモル) の水 (1 mL) 溶液を加え、10分間室温で攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 300 g、クロロホルム/メタノール (100/1-50/1)] にて分離精製を行い、無色結晶性粉末として標題化合物1.08 g (25.0%) を得た。

融点: 147.3-147.5℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.39 (1H, m), 2.32 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.05 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.71 (2H, dd,  $J=1.2, 6.0$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=7.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=1.8, 10.8$  Hz), 7.65 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 1644, 1596, 1514, 1226, 1087, 824.

9) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタン  
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン1.08 g (3.73ミリモル) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン491 mg (4.85ミリモル)、メタン  
スルホニルクロリド513 mg (4.48ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その抽出液は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去して得られた残査をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、無色結晶性粉末として標題化合物964 mg (70.4%) を得た。

融点: 142.7-143.4℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.34 (1H, m), 2.33 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.17 (3

H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.27 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=1.8, 8.0$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=1.8, 10.9$  Hz), 7.76 (1H, t,  $J=1.4$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 2964, 1658, 1610, 1354, 1165, 875.

10) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン100 mg (0.27ミリモル) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム56.3 mg (0.41ミリモル)、tert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレート60.7 mg (0.33ミリモル) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール (40/1)] で分離精製を行い、黄色油状物として標題化合物115 mg (92.4%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98 (6H, d,  $J=3.4$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.28-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.52 (4H, t,  $J=4.7$  Hz), 3.51 (4H, t,  $J=4.7$  Hz), 3.58 (2H, s), 4.07 (2H, d, 4.1 Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=7.6, 7.6$  Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, s).

実施例2: 6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン115 mg (0.25ミリモル) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液は室温に戻し、エーテルを加え、析出物をろ取し、無色結晶性粉末として標題化合物81.1 mg (75.

0%)を得た。

融点：186.2–195.0°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.95 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.22–2.33 (1H, m), 2.29 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.15 (4H, br), 3.32 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.93 (2H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8.1, 8.1$  Hz), 7.59–7.66 (2H, m), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1610, 1425, 1306, 956.

Mass  $m/z$  : 358 ( $M^+$ )

実施例 3 : 6- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
6- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) -2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率93.4%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.28–2.40 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.52 (4H, br), 2.62 (4H, br), 3.58 (2H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9$  Hz), 7.46–7.52 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=1.0$  Hz)

実施例 4 : 6- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6- (3-フルオロ-4-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン 94.4 mg (0.25 ミリモル) のメタノール (1 mL) 溶液に、室温で 4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液 (0.15 mL) を攪拌下滴下した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール-エーテルから再結晶を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 71.9 mg (6

3.7%)を得た。

融点：248.5–252.0°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.22–2.33 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.18 (4H, br), 3.38 (4H, br), 3.91 (2H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz), 7.59–7.65 (2H, m), 8.16 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1609, 1451, 1425, 951.

Mass  $m/z$  : 372 ( $M^+$ )

実施例5：4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率84.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.27–2.38 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.70 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.66 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.69 (2H, s), 4.06 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9$  Hz), 7.46–7.52 (2H, m), 7.79 (1H, s).

実施例6：4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率85.9%で得た。

融点： 159.7–160.7℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20–2.34 (1H, m), 2.30 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.35 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.84 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.05 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.45 (2H, s), 7.42 (1H, dd,  $J=8.2, 8.2$  Hz), 7.62–7.68 (2H, m), 8.47 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1663, 1613, 1427, 1087, 1052, 821.

Mass  $m/z$  : 359 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例7： 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 100 mg (0.27ミリモル) に 40%ジメチルアミン水溶液 (1 mL) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール= 40/1) で分離精製を行い、黄色油状物として標題化合物 69.7 mg (80.9%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23–2.41 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (6H, s), 3.50 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9$  Hz), 7.47–7.54 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=1.4$  Hz).

実施例8： 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率85.4%で得た。

融点： 246.5–248.5℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.23-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.81 (6H, s), 4.05 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.27 (2H, s), 7.41 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz), 7.22-7.68 (2H, m), 8.52 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1607, 1422, 1227, 1110, 1051.

Mass  $m/z$  : 317 ( $M^+$ )

実施例 9 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率 98.9 % で得た。

融点 : 169.1-170.7°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.50-0.67 (4H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.23 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.57 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2$  Hz), 8.63 (1H, s), 14.20 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1761, 1629, 1521, 1476, 1461.

Mass  $m/z$  : 318 ( $M^+$ ).

2) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、微黄色微細針状晶として標題化合物を収率 21.3 % で得た。

融点：119.4–122.6℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45–0.60(4H, m), 1.36–1.47(1H, m), 3.12(1H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.72(2H, dd,  $J=1.2, 5.9$  Hz), 7.03(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.51(1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=2.2, 12.4$  Hz), 7.65(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1652, 1604, 1524.

Mass  $m/z$  : 304 ( $M^+$ ).

3) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 80.4 %で得た。

融点：156.9–158.4℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45–0.61(4H, m), 1.36–1.46(1H, m), 3.18(3H, s), 3.95(3H, s), 4.10(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.28(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.03(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.51(1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=2.2, 12.2$  Hz), 7.76(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1612, 1523, 1358, 1177.

Mass  $m/z$  : 382 ( $M^+$ ).

4) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン160 mg (0.42 ミリモル) の30%メチルアミン/エタノール (5 mL) 溶液を封管中80℃で4時間



攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール（10/1））で分離精製を行い、微黄色油状物として標題化合物 87 mg (65.5 %)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.59 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 1.85 (1H, br), 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.52 (1H, ddd,  $J=1.2$ , 2.2, 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd,  $J=2.2$ , 12.4 Hz), 7.66 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

Mass  $m/z$  : 317 ( $M^+$ ).

実施例 10 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.8 %で得た。

融点 : 220.8-224.3°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.44-0.54 (4H, m), 1.29-1.40 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.05 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.12 (2H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.70-7.79 (2H, m), 8.39 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1645, 1599, 1521, 1437.

実施例 11 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとN-メチル

ピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 73.8 %を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.59 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.52 (4H, br), 2.62 (4H, br), 3.80 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.58 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=2.2, 12.4$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1520, 1456, 1440.

Mass  $m/z$  : 386 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 12 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 81.0 %で得た。

融点 : 237.4-238.4 $^{\circ}\text{C}$  (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.47-0.58 (4H, m), 1.31-1.41 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.52 (4H, br), 2.62 (4H, br), 2.90-3.85 (10H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 8.28 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1608, 1523, 1438.

実施例 13 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルア

ミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 88.1 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.59 (4H, m), 1.37-1.48 (1H, m), 2.36 (6H, s), 3.51 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=2.2, 12.7$  Hz), 7.75 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1523, 1456, 1438.

Mass  $m/z$  : 331 ( $\text{M}^+$ ).

実施例14 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 89.0 %で得た。

融点 : 233.6-235.0 $^{\circ}\text{C}$  (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.41-0.54 (4H, m), 1.27-1.37 (1H, m), 2.83 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.06 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.30 (2H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.69-7.77 (2H, m), 8.51 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1584, 1522, 1439.

実施例15 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノエタノールを実施例9(4)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合

物を収率 72.1 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.59 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 2.86 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.84 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=2.2, 12.7$  Hz), 7.67 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3411, 1651, 1605, 1523, 1439.

Mass  $m/z$  : 347 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 16 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡褐色針状晶として標題化合物を収率 79.2 %で得た。

融点 : 166.8-169.3°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.40-0.54 (4H, m), 1.27-1.37 (1H, m), 3.13 (2H, br), 3.28 (2H, br), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.18 (2H, s), 5.31 (1H, br), 7.33 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.69-7.79 (2H, m), 8.40 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3334, 1654, 1616, 1604, 1523, 1441.

実施例 17 : 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ベンジ

ルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 97.7 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.58 (4H, m), 1.36-1.46 (1H, m), 2.56 (4H, br), 2.62 (4H, br), 3.56 (2H, s), 3.58 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=2.2, 12.7$  Hz), 7.75 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1522, 1438, 1289, 1237.

Mass  $m/z$  : 462 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 18 : 4- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 85.7 %で得た。

融点: 253.0-257.9 $^{\circ}\text{C}$  (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.41-0.55 (4H, m), 1.27-1.38 (1H, m), 3.06-3.49 (10H, br), 3.56 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.39 (2H, brs), 7.30 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 8.30 (1H, br s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1616, 1523, 1439, 1292, 1271.

実施例 19 : 4- (4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) メチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡褐色油状物として標題化合物を収率 98.9 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.59 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.38-1.46 (1H, m), 2.53 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.51 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.58 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.51 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=2.2, 12.7$  Hz), 7.76 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1698, 1653, 1609, 1523, 1438, 1427.

Mass  $m/z$  : 472 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 20 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 220 mg (0.47 ミリモル) を氷水冷却下トリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶かし、同温度で15分間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルム (20 mL) で2回抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、淡黄色プリズム晶として標題化合物 120 mg (69.2 %)を得た。

融点 : 111.5-118.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.59 (4H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 2.55 (4H, br), 2.96 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.56 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.04 (1H, dd,

$J=8.5, 8.5 \text{ Hz}$ ),  $7.53(1\text{H}, \text{ddd}, J=1.2, 2.2, 8.5 \text{ Hz})$ ,  $7.62(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2, 12.7 \text{ Hz})$ ,  $7.76(1\text{H}, \text{t}, J=1.5 \text{ Hz})$ .

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3328, 1648, 1605, 1520, 1437.

Mass  $m/z$  : 372( $M^+$ ).

実施例 21 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 94.5 %で得た。

融点 :  $139.1-142.4^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

$0.42-0.56(4\text{H}, \text{m})$ ,  $1.29-1.39(1\text{H}, \text{m})$ ,  $3.40(4\text{H}, \text{br})$ ,  $3.70(4\text{H}, \text{br})$ ,  $3.91(3\text{H}, \text{s})$ ,  $4.16(2\text{H}, \text{d}, J=7.3 \text{ Hz})$ ,  $4.16(2\text{H}, \text{brs})$ ,  $7.31(1\text{H}, \text{dd}, J=8.5, 8.5 \text{ Hz})$ ,  $7.71-7.73(2\text{H}, \text{m})$ ,  $8.41(1\text{H}, \text{brs})$ .

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 1660, 1610, 1526, 1440, 1291.

実施例 22 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡褐色油状物として標題化合物を収率 83.0 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

$0.43-0.58(4\text{H}, \text{m})$ ,  $1.35-1.46(1\text{H}, \text{m})$ ,  $2.71(4\text{H}, \text{t}, J=4.9 \text{ Hz})$ ,  $3.67(4\text{H}, \text{t}, J=4.9 \text{ Hz})$ ,  $3.71(2\text{H}, \text{s})$ ,  $3.85(2\text{H}, \text{br})$ ,  $3.94(3\text{H}, \text{s})$ ,  $4.10(2\text{H}, \text{d}, J=7.3 \text{ Hz})$ ,

7.01 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2.2, 12.4 Hz), 7.73 (1H, t, J=1.5 Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3616, 3476, 3275, 1648, 1601, 1529.

Mass  $m/z$  : 391 ( $M^+$ ).

実施例 23 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 75.9 %で得た。

融点 : 175.2-176.8°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

0.42-0.55 (4H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 3.36 (4H, br), 3.82 (4H, br), 3.92 (3H, s), 4.06 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.49 (2H, brs), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 8.47 (1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3162, 1652, 1604, 1531.

実施例 24 : 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 220 mg (0.57 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、フタルイミドカリウム 160 mg (0.87 ミリモル) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) を加え氷水冷却下攪拌した後、析出結晶を濾取、風乾し、クロロホルムへ



キサンから再結晶を行い、無色針状晶として標題化合物 202 mg (81.0 %)を得た。

融点: 241.7–243.6°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45–0.59 (4H, m), 1.37–1.47 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.91 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.38 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.2, 8.5$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=2.2, 12.4$  Hz), 7.76–7.81 (2H, m), 7.90–7.95 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1712, 1653, 1614, 1524.

Mass  $m/z$  : 433 ( $\text{M}^+$ ).

2) 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オン 190 mg (0.43ミリモル) のメタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン1水和物110 mg (2.20 ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧留去し残渣にクロロホルム (20 mL) を加え、水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/10% w/vメタノール性アンモニア (20/1)) で分離精製し、淡黄色結晶として標題化合物130 mg (97.8 %)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45–0.59 (4H, m), 1.37–1.47 (1H, m), 1.51 (2H, br), 3.89 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.4, 8.5$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=2.2, 12.7$  Hz), 7.68 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 1651, 1606, 1523, 1438, 1293.

Mass  $m/z$  : 303 ( $M^+$ ).

実施例 25 : 4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 81.0 %で得た。

融点: 188.2-194.2°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.42-0.55 (4H, m), 1.29-1.39 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.06 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.71-7.78 (2H, m), 8.31 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3507, 3440, 1644, 1581, 1522, 1438.

実施例 26 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率94.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.27-2.40 (1H, m), 2.52 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.50 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.57 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.06 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=2.2, 12.5$  Hz), 7.75 (1H, s).

実施例 27 : 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製

造

4- (4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) メチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率58.5%で得た。

融点: 163.0-177.0°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.94 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.22-2.33 (1H, m), 3.17 (4H, br), 3.33 (4H, t, J=5.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.01 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 8.22 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1656, 1608, 1522, 1440, 1291, 1113.

Mass m/z : 374 (M<sup>+</sup>)

実施例28: 6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2-イソブチル-4-メタンズルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.9%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.98 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.55 (4H, br), 2.63 (4H, br), 3.58 (2H, d, J=1.4 Hz), 3.95 (3H, s), 4.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.2, 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J=2.2, 12.5 Hz), 7.73 (1H, s).

実施例29: 6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン

## 2 塩酸塩の製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率73.3%で得た。

融点: 236.9-237.0℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.21-2.32(1H, m), 2.77(3H, s), 3.14(4H, br), 3.36(4H, br), 3.87(2H, s), 3.91(3H, s), 4.00(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.26(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.66-7.71(2H, m), 8.12(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1606, 1524, 1440, 1291, 1113, 1022.

Mass  $m/z$  : 388( $M^+$ )

実施例30: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.27-2.39(1H, m), 2.71(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.67(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.70(2H, s), 3.93(3H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.01(1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.53(1H, dd,  $J=1.4, 8.4$  Hz), 7.61(1H, dd,  $J=2.2, 12.5$  Hz), 7.72(1H, s).

実施例31: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを  
実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率89.0%で  
得た。

融点: 129.8-133.1℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.95(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.34(1H, m), 3.34(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.83(4  
H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.92(3H, s), 4.03(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.44(2H, s), 7.29(1  
H, dd,  $J=8.7, 8.7$  Hz), 7.69-7.75(2H, m), 8.46(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1601, 1525, 1440, 1277.

Mass  $m/z$ : 362( $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ )

実施例32: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフ  
ェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタン  
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施  
例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率88.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.36(6H, s), 3.50(2H, s), 3.93  
(3H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.02(1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.55(1H, d,  
 $J=8.6$  Hz), 7.63(1H, dd,  $J=2.1, 12.5$  Hz), 7.75(1H, s).

実施例33: 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフ  
ェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-  
2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応  
し、無色針状晶として標題化合物を収率81.0%で得た。

融点: 212.4-212.8℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.33 (1H, m), 2.81 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.04 (2H, s,  $J=7.1$  Hz), 4.27 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 8.1$  Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 8.51 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1522, 1439, 1292, 1112.

Mass  $m/z$  : 333 ( $M^+$ )

実施例 34 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-メトキシカルボニル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシー-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率 98.9 % で得た。

融点 : 202.5-206.2°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.01 (3H, s), 7.45-7.54 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 8.38 (1H, s), 11.86 (1H, br).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1670, 1443, 1259.

Mass  $m/z$  : 230 ( $M^+$ ).

2) 2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 94.1 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.00 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.33-2.44 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J=7.4$

Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 8.27 (1H, s).

3) 4-カルボキシ-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率82.5%で得た。

融点: 120.5-121.0℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.03 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.34-2.45 (1H, m), 4.23 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 8.69 (1H, s), 14.20 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 2956, 1741, 1636, 1418, 1116.

Mass  $m/z$ : 272 ( $\text{M}^+$ )

4) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率22.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.40 (1H, m), 3.67 (1H, br), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.72 (2H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.39-7.49 (3H, m), 7.76 (1H, t,  $J=1.4$  Hz), 7.79-7.84 (2H, m).

5) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率68.4%で得た。

融点：129.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.99(6H, d, J=6.6 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 3.17(3H, s), 4.10(2H, d, J=7.2 Hz), 5.28(2H, d, J=1.2 Hz), 7.43-7.52(3H, m), 7.79-7.82(3H, m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3442, 2963, 1658, 1611, 1355, 1165, 872.

Mass m/z : 336(M<sup>+</sup>)

6) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジンを3-オンとtert-ブチル1-ピペラジニルカルボキシレートを溶媒にN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率83.5%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.99(6H, d, J=6.8 Hz), 1.47(9H, s), 2.53(4H, t, J=4.9 Hz), 3.50(4H, t, J=4.9 Hz), 3.59(2H, d, J=1.0 Hz), 4.09(2H, d, J=7.2 Hz), 7.40-7.50(3H, m), 7.80-7.84(3H, m).

実施例35: 2-イソブチル-6-フェニル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例2の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率67.9%で得た。

融点：154.3-159.5°C.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.94(6H, d, J=6.8 Hz), 2.20-2.32(1H, m), 2.86(4H, br), 3.21(4H, br), 3.71(2H, s), 4.01(2H, d, J=7.2 Hz), 7.42-7.53(3H, m), 7.84-7.89(2H, m), 7.96(1H, s).



IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1656, 1610, 1445, 694.

Mass m/z : 326 (M<sup>+</sup>)

実施例 36 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとN-メチルピペラジンを実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率77.1%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.99(6H, d, J=6.8 Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.64(4H, br), 3.59(2H, d, J=1.4 Hz), 4.08(2H, d, J=7.2 Hz), 7.40-7.50(3H, m), 7.78-7.84(3H, m).

実施例 37 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率66.3%で得た。

融点 : 243.8-244.3℃.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

0.95(6H, d, J=6.8 Hz), 2.22-2.34(1H, m), 2.76(3H, s), 3.01(4H, br), 3.30(4H, br), 3.77(2H, s), 4.02(2H, d, J=7.2 Hz), 7.43-7.53(3H, m), 7.85-7.89(2H, m), 8.02(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2960, 1653, 1610, 1446.

Mass m/z : 340 (M<sup>+</sup>)

実施例 38 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-

ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率38.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.40 (1H, m), 2.79 (4H, br), 3.70 (4H, br), 3.80 (2H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.81-7.87 (3H, m).

実施例39 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率68.4%で得た。

融点 : 131.6-132.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25-2.35 (1H, m), 3.35 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.84 (4H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.06 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.47 (2H, s), 7.45-7.54 (3H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.48 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1655, 1610, 1421, 1053.

Mass  $m/z$  : 314 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ )

実施例40 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率81.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.32-2.41 (1H, m), 2.35 (6H, s), 3.51 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.09 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.80-7.87 (3H, m).

実施例41 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-フェニル-2H

ーピリダジンー3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチルー2-イソブチルー6-フェニルー2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡黄色鱗片状晶として標題化合物を収率71.5%で得た。

融点：221.7-222.3℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.24-2.35(1H, m), 2.82(6H, s), 4.06(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.29(2H, s), 7.44-7.54(3H, m), 7.90-7.94(2H, m), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1610, 1460, 1052.

Mass  $m/z$  : 285 ( $M^+$ )

実施例42 : 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチルー2-イソブチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチルー4-メトキシカルボニルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、微黄色針状物として標題化合物を収率91.6%で得た。

融点：67.0-70.1℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.32-2.43(1H, m), 2.41(3H, s), 3.98(3H, s), 4.13(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.70(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.24(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1663, 1605.

Mass  $m/z$  : 300 ( $M^+$ ).

2) 4-カルボキシ-2-イソブチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 86.7 %で得た。

融点: 162.1-165.4 °C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.02(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.34-2.44(1H, m), 2.47(3H, s), 4.21(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.31(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.66(1H, s), 14.26(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1633, 1571, 1425.

Mass  $m/z$  : 286( $\text{M}^+$ ).

3) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシー-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 46.0 %で得た。

融点: 121.9-123.5°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.40(1H, m), 2.40(3H, s), 3.22(1H, br), 4.08(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.71(2H, s), 7.27(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.77(1H, s), 7.70(2H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3334, 1645, 1596, 1522.

Mass  $m/z$  : 272( $\text{M}^+$ ).

4) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶

として標題化合物を収率 87.4%で得た。

融点：132.0–135.5℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29–2.39(1H, m), 2.41(3H, s), 3.17 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.27(2H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.27(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.72(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.79(1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1609, 1355, 1166.

Mass  $m/z$  : 350 ( $M^+$ ).

5) 4 – (4 – ベンジル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – イソブチル – 6 – (4 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

2 – イソブチル – 4 – メタンスルホニルオキシメチル – 6 – (4 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンと 1 – ベンジルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 97.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29–2.39(1H, m), 2.41(3H, s), 2.55(4H, br), 2.61(4H, br), 3.54(2H, s), 3.57(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.22–7.36(7H, m), 7.70(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.77(1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1657, 1652, 1518, 1455.

Mass  $m/z$  : 430 ( $M^+$ ).

実施例 43 : 4 – (4 – ベンジル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – イソブチル – 6 – (4 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オン 2 塩酸塩の製造

4 – (4 – ベンジル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – イソブチル – 6 – (4 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.8%で得た。

融点：253.5–260.1℃(dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.92 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.18–2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.43 (10H, br), 3.99 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.36 (2H, brs), 7.22 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.43–7.49 (3H, m), 7.58–7.65 (2H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.30 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1617, 1452.

実施例 44 : 4-ジメチルアミノメチルー2-イソブチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチルー4-メタンスルホニルオキシメチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 96.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.38–2.41 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.50 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1518, 1455.

Mass  $m/z$  : 299 ( $M^+$ ).

実施例 45 : 4-ジメチルアミノメチルー2-イソブチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチルー2-イソブチルー6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.8%で得た。

融点 : 237.6–239.6°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.19–2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.81 (6H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.30 (2H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.46 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1605, 1460, 1421.

実施例 46 : 4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 95.0 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.07 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.30-2.42 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.60 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.60 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1518, 1465, 1455.

Mass  $m/z$  : 327 ( $M^+$ ).

実施例 47 : 4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.8%で得た。

融点 : 203.9-207.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.27 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.09-3.24 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.28 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.55 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1610, 1523, 1481, 1468.

実施例 48 : 4-N,N-ピス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェ

ニル) - 2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1 (10)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 95.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28-2.41 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.71 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.66 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.70 (2H, s), 3.78 (2H, br), 4.09 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.70 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 1645, 1600, 1520.

Mass  $m/z$  : 341 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

実施例49 : 4-N,N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-メチルフェニル) - 2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N,N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-メチルフェニル) - 2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 86.4%で得た。

融点 : 158.9-161.5 $^{\circ}\text{C}$  (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.19-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.27-3.46 (4H, m), 3.77-3.85 (4H, m), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.50 (2H, brs), 5.35 (2H, br), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.46 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 1664, 1615, 1423.

実施例50 : 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル) - 4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンを実施例24 (1)の方法に従って反応



し、無色針状晶として標題化合物を収率 98.2 %で得た。

融点 : 221.6–223.8℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.27–2.41 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.91 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.75–7.80 (2H, m), 7.89–7.94 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1767, 1721, 1655, 1616.

Mass  $m/z$  : 401 ( $\text{M}^+$ ).

2) 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (2) の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 98.1 %で得た。

融点 : 74.9–77.9℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.68 (2H, br), 2.28–2.42 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.87 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.69 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.0$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3363, 3289, 1648, 1604, 1519.

Mass  $m/z$  : 271 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 51 : 4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 93.1 %で得た。

融点 : 207.4–209.4℃ (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.19-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 4.01(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.02 (2H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.80(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.26(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1616, 1520, 1467.

実施例 52 : 4-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 83.7 %で得た。

融点 : 134.1-135.2°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.40(3H, s), 2.60(3H, br), 2.82-2.87(1H, m), 3.64(2H, dd,  $J=5.6, 11.2$  Hz), 3.80 (2H, dd,  $J=4.5, 11.2$  Hz), 3.86(2H, d,  $J=1.0$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.71(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.74(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 3293, 1641, 1592, 1520.

Mass  $m/z$  : 345 ( $M^+$ ).

実施例 53 : 4-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル) アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 95.7 %で得た。

融点：191.2–193.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.19–2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.60–3.78 (4H, m), 4.02 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.29 (2H, s), 5.40 (2H, brs), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.38 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 1652, 1610.

実施例 54：2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとメチルアミンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.5 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.87 (1H, br), 2.29–2.42 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.76 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3317, 1652, 1607.

Mass  $m/z$  : 285 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 55：2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-メチルアミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 97.5 %で得た。

融点：198.3–201.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.20–2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.12 (2H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.1$

Hz), 8.35 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3085, 1652, 1612.

実施例 56 : 4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと2-アミノエタノールを実施例9(4)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 80.3 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.20-2.38(3H, m), 2.39(3H, s), 2.84(2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.72(2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.82(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.26(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.68(1H, s), 7.70(2H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 1652, 1601, 1519.

Mass  $m/z$  : 315( $M^+$ ).

実施例 57 : 4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率93.4 %で得た。

融点 : 190.8-191.9 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 3.12(2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.70-3.76(2H, m), 4.02(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.18(2H, s), 5.30(1H, br), 7.34(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.81(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.36(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3491, 1652, 1611.

実施例 58 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジ

## ン-3-オンの製造

1) 2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソブタン酸エチルの製造

4-(トリフルオロメチル)アセトフェノンを実施例1(3)の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率 80.8 %で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.85 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.31 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 1750, 1727, 1691.

Mass  $m/z$  : 343 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

2) 4-カルボキシ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソブタン酸エチルを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率 91.4%で得た。

3) 4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.5 %で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.02 (3H, s), 7.75 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.39 (1H, s), 11.69 (1H, br).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3218, 3140, 3097, 1720, 1678, 1326.

Mass  $m/z$  : 298 ( $\text{M}^+$ ).

4) 2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチル

フェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率82.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.00(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.32-2.43(1H, m), 3.99(3H, s), 4.15(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.74(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.93(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.12(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2961, 1746, 1670, 1327, 1115, 1068.

Mass  $m/z$  : 354( $M^+$ ).

5) 4-カルボキシー-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率91.6%で得た。

融点 : 184.4-185.0°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.03(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.34-2.45(1H, m), 4.25(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.78(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.99(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.70(1H, s), 14.02(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 1739, 1631, 1570, 1330, 1174, 1114, 1070, 847.

Mass  $m/z$  : 340( $M^+$ )

6) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシー-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率28.1%で得た。

融点 : 145.8-146.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.30–2.41 (1H, m), 2.96 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.11 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.74 (2H, dd,  $J=1.4, 5.8$  Hz), 7.70–7.74 (3H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3339, 1646, 1596, 1328, 1131, 1070, 848.

7) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率89.9%で得た。

融点: 122.9–123.8°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29–2.40 (1H, m), 3.18 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 5.29 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=1.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 1659, 1613, 1359, 1329, 1169, 1123, 1071, 846.

Mass  $m/z$  : 404 ( $\text{M}^+$ )

8) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率83.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.29–2.41 (1H, m), 2.53 (4H, t,  $J=4.9$

Hz), 3.51(4H, t, J=4.8 Hz), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, J=7.4 Hz), 7.72(2H, d, J=8.2 Hz), 7.84(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.2 Hz).

実施例 59 : 2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 95.0% で得た。

融点 : 210.8-212.5℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d, J=6.6 Hz), 2.22-2.35(1H, m), 3.12(4H, br), 3.30(4H, t, J=5.2 Hz), 3.92(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.1 Hz), 7.84(2H, d, J=8.3 Hz), 8.11(2H, d, J=8.1 Hz), 8.25(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1656, 1608, 1328, 1125, 1069.

Mass  $m/z$  : 394 ( $M^+$ )

実施例 60 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 81.1% で得た

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d, J=6.6 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.33(3H, s), 2.53(4H, br), 2.63(4H, br), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d, J=7.2 Hz), 7.72(2H, d, J=8.2 Hz), 7.83(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.2 Hz).

実施例 61 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-



# 6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率88.6%で得た。

融点: 249.9-252.8℃.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.95 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.22-2.35 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.14 (4H, br), 3.35 (4H, br), 3.88 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.19 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2966, 1653, 1610, 1328, 1125, 1069.

Mass m/z: 408 (M<sup>+</sup>)

## 実施例62: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.5%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.29-2.40 (1H, m), 2.72 (4H, br), 3.67 (4H, t, J=4.2 Hz), 3.72 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.70 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.2 Hz).

## 実施例63

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-イソブチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩

## の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率58.2%で得た。

融点: 134.9-135.4℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.97(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25-2.36(1H, m), 3.34(4H, br), 3.83(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.46(2H, s), 7.86(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.13(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.55(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1605, 1319, 1125, 1069.

Mass  $m/z$ : 395 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例64: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.31-2.40(1H, m), 2.36(6H, s), 3.51(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.10(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.71(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.83(1H, t,  $J=1.4$  Hz), 7.97(2H, d,  $J=8.2$  Hz).

実施例65: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡黄色鱗片状晶として標題化合物を収率93.0%で得た。

融点：242.2–242.3℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25–2.36 (1H, m), 2.83 (6H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.30 (2H, s), 7.86 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.61 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2963, 1646, 1606, 1321, 1115, 1069.

Mass  $m/z$  : 353 ( $M^+$ )

実施例 66 : 6 – (4 – ビフェニル) – 4 – (4 – tert – ブトキシカルボニル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – イソブチル – 2H – ピリダジン – 3 – オンの製造

1) 4 – (4 – ビフェニル) – 2 – エトキシカルボニル – 2 – ヒドロキシ – 4 – オキソ – ブタン酸エチルの製造

4 – アセチルビフェニルを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率83.3%で得た。

融点：88.0–88.3℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.31 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.87 (2H, s), 4.32 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.41 (1H, tt,  $J=1.4, 7.2$  Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3449, 1736, 1680, 1604, 1301, 1244, 1204, 763.

2) 6 – (4 – ビフェニル) – 4 – カルボキシ – 2H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4 – (4 – ビフェニル) – 2 – エトキシカルボニル – 2 – ヒドロキシ – 4 – オキソ – ブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率90.2%で得た。

融点：299.7–300.8℃ (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

7.40 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.49 (2H, dd,  $J=7.4$ , 7.4 Hz), 7.74 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1753, 1652, 1590, 1446, 1201, 768.

### 3) 6-(4-ピフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率90.4%で得た。

融点: 277.0-277.9°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.01 (3H, s), 7.39-7.45 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.42 (1H, s), 10.7 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 1727, 1671, 1594, 1265, 1098, 768.

### 4) 6-(4-ピフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色結晶として標題化合物を収率62.7%で得た。

融点: 186.2-195.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.01 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.34-2.45 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.16 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.39 (1H, tt,  $J=1.4$ , 7.4 Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=7.2$ , 7.2 Hz), 7.64 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.31 (1H, s).

### 5) 6-(4-ピフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニリル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率79.2%で得た。

融点: 156.9-157.6℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.04(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.36-2.46(1H, m) 4.24(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.41(1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.49(2H, dd,  $J=7.4$ , 7.4 Hz), 7.65(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.74(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.95(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.73(1H, s), 14.22(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2963, 1749, 1631, 1565, 1470, 735.

6) 6-(4-ピフェニリル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニリル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率15.6%で得た。

融点: 146.4-147.5℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.01(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.32-2.43(1H, m), 3.13(1H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.11(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.74(2H, dd,  $J=1.2$ , 6.2 Hz), 7.39(1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.48(2H, dd,  $J=7.4$ , 7.4 Hz), 7.64(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.70(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.74(1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.90(2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 2961, 1647, 1596, 1077, 769.

7) 6-(4-ピフェニリル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニリル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率79.3%で得た。

融点：121.3–122.0℃.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.01 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.33–2.42 (1H, m), 3.18 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=7.4 Hz), 5.30 (2H, d, J=1.2 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.48 (2H, dd, J=7.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.85–7.91 (3H, m).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2964, 1658, 1610, 1354, 1165, 874, 529.

8) 6-(4-ピフェニル)-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートを実施例1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.7%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.47 (9H, s), 2.30–2.43 (1H, m), 2.54 (4H, t, J=4.9 Hz), 3.51 (4H, t, J=4.9 Hz), 3.60 (2H, d, J=1.4 Hz), 4.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.38 (1H, tt, J=1.4, 7.2 Hz), 7.47 (2H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85–7.92 (3H, m).

実施例67: 6-(4-ピフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6-(4-ピフェニル)-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率51.5%で得た。

融点：226.8–228.0℃.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

0.97 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.25–2.36 (1H, m), 3.19 (4H, br), 3.34 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.98 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.49 (2

H, dd,  $J=7.7, 7.7$  Hz), 7.71(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.79(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.99(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.29(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1604, 1446, 771.

Mass  $m/z$  : 402 ( $M^+$ )

実施例 68 : 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率68.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.00(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.30-2.43(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.65(4H, br), 3.61(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.10(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.38(1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.47(2H, dd,  $J=7.5, 7.5$  Hz), 7.64(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.70(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.84(1H, s), 7.90(2H, d,  $J=8.4$  Hz).

実施例 69 : 6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.9%で得た。

融点 : 262.2-263.6 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.97(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.26-2.35(1H, m); 2.77(3H, s), 3.10(4H, br), 3.34(4H, br), 3.85(2H, s), 4.04(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.39(1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.49(2H, dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz), 7.71(2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.89(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1465, 1050.

Mass  $m/z$  : 416 ( $M^+$ )

実施例 70 : 6-(4-ピフェニル)-4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ピフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 62.4% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.30-2.43 (1H, m), 2.73 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.67 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.73 (2H, s), 4.12 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.47 (2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

実施例 71 : 6-(4-ピフェニル)-4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-ピフェニル)-4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 63.9% で得た。

融点 : 218.3-218.6°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.26-2.37 (1H, m), 3.36 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.85 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.48 (2H, s), 7.40 (1H, tt,  $J=1.2, 7.3$  Hz), 7.49 (2H, dd,  $J=7.3$  Hz), 7.72 (2H, dd,  $J=1.2, 7.3$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.52 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1654, 1607, 1053, 847, 769.

$m/z$  (EI) : 403 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例 72 : 6-(4-ピフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソ



ブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-ビフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.00 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.36 (6H, s), 2.29-2.43 (1H, m), 3.52 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 4.10 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.46 (2H, dd,  $J=7.4$ , 7.4 Hz), 7.63 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).

実施例73 : 6-(4-ビフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-ビフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色鱗片状晶として標題化合物を収率58.2%で得た。

融点 : 243.9-244.1°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.26-2.37 (1H, m), 2.83 (6H, s), 4.03 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.30 (2H, s), 7.39 (1H, tt,  $J=1.2$ , 7.3 Hz), 7.49 (2H, dd,  $J=7.3$ , 7.3 Hz), 7.72 (2H, dd,  $J=1.2$ , 7.1 Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.57 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1647, 1604, 1460, 1409, 1052.

Mass  $m/z$  : 361 ( $\text{M}^+$ )

実施例74 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンス

ルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率89.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.47(9H, s), 2.27-2.40(1H, m), 2.52(4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.50(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.57(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 3.96(3H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.00(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66(1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.74(1H, t,  $J=1.3$  Hz), 7.86(1H, d,  $J=2.4$  Hz).

実施例75: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造  
4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率70.2%で得た。

融点: 203.6-204.5°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20-2.34(1H, m), 3.14(4H, br), 3.31(4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.93(5H, s), 4.01(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.26(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.84(1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.91(1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.19(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1654, 1608, 1507, 1289, 1065.

Mass  $m/z$  : 390 ( $M^+$ ), 392 ( $M^+$ ).

実施例76: 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを

実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 7.1% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.53 (4H, br), 2.63 (4H, br), 3.58 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.06 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).

実施例 77 : 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 67.5% で得た。

融点 : 235.8-236.7°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25-2.32 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.15 (4H, br), 3.36 (4H, br), 3.88 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.01 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.12 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1653, 1608, 1507, 1289, 1064.

Mass  $m/z$  : 404 ( $M^+$ ), 406 ( $M^+$ ).

実施例 78 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実

施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 79.6% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28-2.39 (1H, m), 2.71 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.66 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.70 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=1.8, 8.7$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

実施例 79 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 60.1% で得た。

融点 : 153.0-153.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.23-2.34 (1H, m), 3.34 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.83 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.04 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.44 (2H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.45 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1652, 1607, 1508, 1421, 1293, 1062.

Mass  $m/z$  : 391 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例 80 : 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って

反応し、黄色油状物として標題化合物を収率84.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.31-2.39(1H, m), 2.35(6H, s), 3.50(2H, s), 3.95(3H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.99(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.70(1H, dd,  $J=1.4, 8.6$  Hz), 7.88(1H, d,  $J=1.4$  Hz).

実施例 81 : 6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率69.4%で得た。

融点 : 213.6-214.3℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.22-2.34(1H, m), 2.81(6H, s), 3.94(3H, s), 4.04(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.27(2H, s), 7.28(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87(1H, dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz), 7.95(1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.53(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1508, 1289, 1064.

Mass  $m/z$  : 349( $M^+$ ), 351( $M^+$ ).

実施例 82 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

5-アセチル-2-フルオロトルエンを実施例1(3)の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 95.9 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30(6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.33(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.79(2H, s), 4.29(1H, s),

4.31 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.78–7.85 (2H, m).

2) 4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-エトキシカルボニル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.9 %で得た。

融点: 213.6–214.3°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.51 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=9.1, 9.1$  Hz), 7.77–7.81 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.49 (1H, s), 13.99 (1H, br).

3) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 76.8 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.58–7.62 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.31 (1H, s).

4) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 86.3 %で得た。

融点: 71.4–73.8°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.31–2.42 (1H, m), 2.35 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.98 (3H,

s), 4.12 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.57-7.65 (2H, m), 8.21 (1H, s).

5) 4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 90.0 %で得た。

融点: 129.3-132.1°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.02 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.33-2.44 (1H, m), 2.37 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.21 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.64-7.71 (2H, m), 8.63 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1742, 1636, 1537, 1422.

Mass  $m/z$ : 304 ( $M^+$ ).

6) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 24.7 %で得た。

融点: 107.4-110.4°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.40 (1H, m), 2.35 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.14 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.71 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.56-7.65 (3H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3401, 1658, 1648, 1618, 1602, 1501.

Mass  $m/z$ : 290 ( $M^+$ ).

7) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタン  
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イ  
ソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応  
し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.4 %で得た。

融点: 114.6-117.1°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.99(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.36(3H, s), 3.17(3H, s), 4.08  
(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.27(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.9$ , 8.9 Hz),  
7.56-7.69(2H, m), 7.75(1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1611, 1505, 1354, 1166.

Mass  $m/z$ : 368( $\text{M}^+$ ).

8) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-  
メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタン  
スルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジン  
を、実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を  
収率 79.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.27-2.40(1H, m), 2.32(3H, s), 2.36(3H, d,  $J=2.0$   
Hz), 2.51(4H, br), 2.62(4H, br), 3.58(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.$   
3 Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.58(1H, ddd,  $J=2.0$ , 4.9, 8.8 Hz),  
7.64(1H, dd,  $J=2.0$ , 7.3 Hz), 7.73(1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1503.

Mass.  $m/z$ : 372( $\text{M}^+$ ).

実施例83: 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4



－（４－メチル－１－ピペラジニル）メチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン ２塩酸塩の製造

６－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－２－イソブチル－４－（４－メチル－１－ピペラジニル）メチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを、実施例４の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 95.9 %で得た。

融点：234.8－237.4℃ (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.19-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.81 (3H, s), 2.89-3.62 (10H, brm), 4.00 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=2.4, 7.6$  Hz), 8.31 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1609, 1504.

実施例 84 : ６－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－２－イソブチル－４－メチルアミノメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンの製造

６－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－２－イソブチル－４－メタンスルホニルオキシメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを実施例 9 (4) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 96.2 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.65 (1H, br), 2.29-2.42 (1H, m), 2.34 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.51 (3H, s), 3.77 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.64 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3306, 1653, 1605, 1507.

Mass  $m/z$  : 303 ( $M^+$ ).

実施例 85 : ６－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－２－イソブチル－４－メチルアミノメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン 塩酸塩の製造

６－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－２－イソブチル－４－メチルアミノメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを、実施例 4 の方法に従って反応し、

無色プリズム晶として標題化合物を収率 86.6 %で得た。

融点：196.8–199.7℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.19–2.31(1H, m), 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 4.02(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.12(2H, s), 7.31(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.72–7.78(1H, m), 7.80–7.85(1H, m), 8.32(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2722, 1652, 1615, 1505.

実施例 86 : 4- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ベンジルピペラジンを、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 98.6 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29–2.39 (1H, m), 2.36(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.55(4H, br), 2.61(4H, br), 3.55(2H, s), 3.57(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.06(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.09(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.23–7.34(5H, m), 7.51(1H, ddd,  $J=2.4, 4.8, 8.9$  Hz), 7.63(1H, dd,  $J=2.4, 7.2$  Hz), 7.72(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1505.

Mass  $m/z$  : 448( $M^+$ ).

実施例 87 : 4- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル-6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例 4

の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 95.3 %で得た。

融点：259.1–263.1℃ (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.17–2.29 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.55 (4H, br), 3.23–3.56 (8H, brm), 4.00 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.11 (2H, brs), 4.38 (2H, brs), 7.29 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.43–7.48 (3H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 7.72–7.77 (1H, m), 7.79–7.84 (1H, m), 8.35 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1618, 1612, 1453.

実施例 88 : 4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 7 の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 96.4%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.28–2.39 (1H, m), 2.35 (3H, d,  $J=2.2$  Hz), 2.56 (6H, s), 3.50 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.59–7.67 (2H, m), 7.74 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1506.

Mass  $m/z$  : 317 ( $M^+$ ).

実施例 89 : 4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 97.2 %で得た。

融点：208.5–213.0℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.19–2.30(1H, m), 2.32(3H, s), 2.81(6H, s), 4.03(2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.30(2H, s), 7.30(1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.74–7.80(1H, m), 7.85(1H, m), 8.51(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1608, 1507.

実施例 90 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 91.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.27–2.40(1H, m), 2.34(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.70(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.66(4H, d,  $J=5.0$  Hz), 3.69(2H, s), 3.91(2H, br), 4.07(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.07(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.60(1H, ddd,  $J=2.2, 5.1, 8.9$  Hz), 7.64(1H, dd,  $J=2.2, 7.3$  Hz), 7.71(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3391, 1654, 1371, 1505.

Mass  $m/z$  : 359 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

実施例 91 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 92.4 %で得た。

融点155.1–157.3°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20–2.31 (1H, m), 2.32 (3H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.35 (4H, br, overlapped with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.82 (4H, br), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.50 (2H, s), 5.37 (2H, br), 7.30 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.78 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 9.0$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 7.71 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3281, 1655, 1606.

実施例 92 : 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (ピペリジノ) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 80 mg (0.22ミリモル) とピペリジン 55 mg (0.65ミリモル) をエタノール (0.5 ml) に溶かし、80℃で1時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)] で分離精製し、微黄色油状物として標題化合物 73 mg (94.0%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.45–1.53 (2H, m), 1.61–1.68 (4H, m), 2.28–2.41 (1H, m), 2.36 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.47–2.53 (4H, m), 3.52 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J=1.7, 4.9, 8.9$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3$  Hz), 7.76 (1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1616, 1506.

Mass  $m/z$  : 357 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 93 : 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (ピペリジノ) メチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -2-イソブチル-4- (ピペリジノ) メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 90.7 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.34-1.47 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.74-1.83 (4H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.95-3.02 (2H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.25 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 8.59 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2532, 1652, 1616, 1505, 1433.

実施例 94 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとモルホリンを実施例 92の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.4 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.28-2.41 (1H, m), 2.36 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.58 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 3.57 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.78 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 8.8$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1606, 1503.

Mass  $m/z$  : 359 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 95 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(モルホリノ)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4の方法に従って反応し、無色プリズム晶として標題化合物を収率 92.4 %で得た。

融点 : 215.4-216.6 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.19-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.21 (2H, br), 3.7

9-3.98 (6H, m), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.33 (2H, brs), 7.30 (1H, dd,  $J=9.0$ , 9.0 Hz), 7.74-7.79 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.56 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2392, 1647, 1607.

実施例 96 : 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 93.7 %で得た。

融点: 181.2-187.2°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.40 (1H, m), 2.30 (3H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.91 (2H, s), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0$ , 9.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.41-7.46 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1656, 1619, 1611.

Mass  $m/z$  : 419 ( $\text{M}^+$ ).

2) 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (2) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 99.6 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.64 (2H, br), 2.30-2.40 (1H, m), 2.35 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.89 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.60 (1H, ddd,  $J=2.1$ , 4.9, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=2.1$ , 7.4 Hz),

7.67(1H, t, J=1.2 Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3372, 3301, 1655, 1605, 1504.

Mass  $m/z$  : 289 ( $M^+$ ).

実施例 97 : 4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 79.8 %で得た。

融点: 217.5-220.5°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93(6H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.32(3H, d, J=1.7 Hz), 4.01(2H, d, J=2.2 Hz), 4.02(2H, d, J=7.3 Hz), 7.31(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.75(1H, ddd, J=2.1, 4.9, 9.0 Hz), 7.83(1H, dd, J=2.1, 7.4 Hz), 8.28(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2927, 2872, 1656, 1614, 1507.

実施例 98 : 4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例9(4)の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.7 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d, J=6.8 Hz), 1.07(6H, t, J=7.1 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.35(3H, d, J=1.5 Hz), 2.61(4H, q, J=7.1 Hz), 3.60(2H, d, J=1.7 Hz), 4.08(2H, d, J=7.5 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.60(1H, ddd, J=2.2, 4.9, 8.9 Hz), 7.65(1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz), 7.85(1H, t, J=1.5 Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1506.



Mass  $m/z$  : 345 ( $M^+$ ).

実施例 99 : 4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 70.1 %で得た。

融点: 154.3-157.3℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.92 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.29 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.09-3.25 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.28 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.80 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 9.0$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=1.5$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2559, 2491, 1652, 1613, 1507.

実施例 100 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.5 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.28-2.40 (1H, m), 2.36 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.50 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.58 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 8.9$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 7.75 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1695, 1652, 1608, 1506.

実施例 101 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20 の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.47 (1H, br), 2.28-2.40 (1H, m), 2.36 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.56 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 2.97 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.56 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 8.8$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=1.4$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3308, 1648, 1607, 1506.

Mass  $m/z$  : 358 ( $M^+$ ).

実施例 102 : 6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 87.2%で得た。

融点: 154.9-158.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.19-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.04 (4H, br), 3.71 (4H, br), 4.01 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.76 (1H, ddd,  $J=2.0, 4.9, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 8.40 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1610, 1504, 1422.

実施例 103 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

3', 4'-ジフルオロアセトフェノンを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 81.6 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.78 (2H, s), 4.22 (1H, s), 4.31 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.73-7.82 (2H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3483, 1740, 1695, 1612.

Mass  $m/z$  : 312 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

2) 4-カルボキシ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.9 %で得た。

3) 4-メトキシカルボニル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 85.8 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.01 (3H, s), 7.25-7.32 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 8.31 (1H, s), 11.70 (1H, br).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3223, 3159, 1722, 1676, 1659.

Mass m/z : 266 (M<sup>+</sup>).

4) 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.99(6H, d, J=6.8 Hz), 2.30-2.41(1H, m), 3.98(3H, s), 4.13(2H, d, J=7.2 Hz), 7.23-7.30(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.68(1H, ddd, J=2.2, 7.6, 11.1 Hz), 8.20(1H, s).

5) 4-カルボキシ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率91.4%で得た。

融点: 163.4-163.7°C.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.02(6H, d, J=6.6 Hz), 2.33-2.43(1H, m), 4.22(2H, d, J=7.4 Hz), 7.27-7.35(1H, m), 7.56-7.62(1H, m), 7.74(1H, ddd, J=2.4, 7.6, 11.2 Hz), 8.62(1H, s), 14.05(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3436, 1737, 1635, 1522, 1434, 1276, 1102, 806.

Mass m/z : 308 (M<sup>+</sup>)

6) 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、無色微細針

状結晶として標題化合物を収率25.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.96(1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.08(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.72(2H, dd,  $J=1.2, 5.8$  Hz), 7.22-7.28(1H, m), 7.51-7.55(1H, m), 7.64-7.71(2H, m).

7) 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色微細針状結晶として標題化合物を収率81.4%で得た。

融点: 113.3-113.4℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.27-2.40(1H, m), 3.18(3H, s), 4.08(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.28(2H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.23-7.30(1H, m), 7.50-7.54(1H, m), 7.68(1H, ddd,  $J=2.2, 7.6, 11.1$  Hz), 7.75(1H, t,  $J=1.4$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 1656, 1613, 1522, 1354, 1167, 1049, 877.

Mass  $m/z$  : 372 ( $\text{M}^+$ )

8) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47(9H, s), 2.28-2.38(1H, m), 2.52(4H, t,  $J=4.7$

Hz), 3.51(4H, t, J=4.7 Hz), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, J=7.2 Hz), 7.21-7.29(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.64-7.71(1H, m), 7.76(1H, d, J=1.0 Hz).

実施例 104 : 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造  
4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率72.5%で得た。

融点 : 182.5-186.0℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94(6H, d, J=6.6 Hz), 2.22-2.33(1H, m), 3.11(4H, br), 3.30(4H, t, J=5.1 Hz), 3.90(2H, s), 4.02(2H, d, J=7.1 Hz), 7.52(1H, ddd, J=8.6, 8.6, 10.5 Hz), 7.73-7.78(1H, m), 7.90(1H, ddd, J=2.2, 8.0, 11.7 Hz), 8.20(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1609, 1522, 1436, 1276, 1112.

Mass  $m/z$  : 362 ( $M^+$ )

実施例 105 : 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d, J=6.8 Hz), 2.28-2.39(1H, m), 2.34(3H, s), 2.55(4H, br), 2.63(4H, br), 3.58(2H, s), 4.07(2H, d, J=7.2 Hz), 7.22-7.29(1H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.64-7.72(1H, m), 7.74(1H, s).

実施例 106 : 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-

(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率70.3%で得た。

融点: 242.5-243.4℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.94(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.22-2.33(1H, m), 2.77(3H, s), 3.11(4H, br), 3.34(4H, br), 3.84(2H, s), 4.02(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.52(1H, ddd,  $J=8.6, 8.6, 10.5$  Hz), 7.72-7.77(1H, m), 7.89(1H, ddd,  $J=2.2, 7.9, 11.7$  Hz), 8.12(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1522, 1435, 1278.

Mass  $m/z$ : 376 ( $M^+$ )

実施例107: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率75.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.97(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25-2.38(1H, m), 2.70(4H, br), 3.64-3.70(6H, m), 4.06(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.15-7.25(1H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.88(1H, s).

実施例108: 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オ

# ン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率70.3%で得た。

融点：127.5-128.3℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}_6\text{-d}_6$ )  $\delta$  :

0.95(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.34(1H, m), 3.35(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.84(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.05(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.45(2H, s), 7.54(1H, ddd,  $J=8.6, 8.6, 10.5$  Hz), 7.76-7.81(1H, m), 7.93(1H, ddd,  $J=2.2, 7.8, 12.0$  Hz), 8.53(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1604, 1521, 1437, 1275.

Mass  $m/z$  : 363( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例109：6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.35(6H, s), 3.50(2H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.20-7.30(1H, m), 7.53-7.60(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.74(1H, s).

実施例110：6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色鱗片状晶として標題化合物を収率85.9%で得た。



融点：226.5－227.7℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.34(1H, m), 2.81(6H, s), 4.05(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.28(2H, s), 7.54(ddd,  $J=8.7, 8.7, 10.5$  Hz), 7.76-7.81(1H, m), 7.93(1H, ddd,  $J=2.2, 7.9, 12.0$  Hz), 8.57(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1607, 1525, 1437, 1288, 1112.

Mass  $m/z$  : 321 ( $M^+$ )

実施例 1 1 1 : 4-アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルの製造

2', 4'-ジフルオロアセトフェノンを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 76.8 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30(6H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.81(2H, d,  $J=3.4$  Hz), 4.18(1H, s), 4.30(4H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.90(1H, ddd,  $J=2.4, 8.5, 10.0$  Hz), 6.94-7.00(1H, m), 7.94(1H, ddd,  $J=6.6, 8.5, 8.5$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3491, 1743, 1692, 1612.

Mass  $m/z$  : 312 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

2) 4-カルボキシ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸エチルを実施例 1 (4) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 95.2 %で得た。

3) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率81.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.99(3H, s), 6.96(1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 10.1$  Hz), 6.99-7.04(1H, m), 7.77(1H, ddd,  $J=6.3, 8.8, 8.8$  Hz), 8.30(1H, d,  $J=2.0$  Hz), 12.05(1H, br).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3217, 3148, 1721, 1673, 1611.

Mass  $m/z$  : 266 ( $M^+$ ).

4) 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率84.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.42(1H, m), 3.97(3H, s), 4.12(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.94(1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.98-7.04(1H, m), 7.73(1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz), 8.18(1H, d,  $J=2.0$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1748, 1668, 1620, 1506.

Mass  $m/z$  : 322 ( $M^+$ ).

5) 4-カルボキシ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率92.7%で得た。

融点: 126.5-128.2°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.02 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.31–2.43 (1H, m), 4.22 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.96–7.07 (2H, m), 7.74 (1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 14.02 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1739, 1636, 1618, 1573, 1465.

Mass  $m/z$  : 308 ( $M^+$ ).

6) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (8)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率45.0 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.27–2.40 (1H, m), 3.15 (1H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.69 (2H, dd,  $J=1.2, 6.1$  Hz), 6.93 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.61–7.63 (1H, m), 7.72 (1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3412, 1652, 1620, 1507.

Mass  $m/z$  : 294 ( $M^+$ ).

7) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (9)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率96.3 %で得た。

融点: 86.7–88.6°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.26–2.39 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.26 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.94 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.97–7.0

3 (1H, m), 7.71 (1H, ddd, J=6.3, 6.3, 8.8 Hz), 7.73-7.75 (1H, m).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1612, 1508, 1359, 1166.

Mass  $m/z$  : 372 ( $M^+$ ).

8) 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミド  
メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニル  
オキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って  
反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.1 %で得た。

融点: 152.3-155.6°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.28-2.39 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.89 (2H,  
d, J=1.0 Hz), 6.83 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 11.0 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.2  
7-7.31 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, J=6.3, 6.3, 8.8 Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.8  
6-7.94 (2H, m).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1773, 1720, 1650, 1617, 1509, 1418, 1389.

Mass  $m/z$  : 423 ( $M^+$ ).

9) 4-アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル  
-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-フタルイミドメチ  
ル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (2) の方法に従って反応し、微  
黄色油状物として標題化合物を収率 98.4 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.66 (2H, br), 2.24-2.41 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.08  
(2H, d, J=7.3 Hz), 6.92 (1H, ddd, J=2.4, 8.8, 11.2 Hz), 6.97-7.02 (1H, m),  
7.63 (1H, t, J=1.1 Hz), 7.71 (1H, ddd, J=6.3, 6.3, 8.8 Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 3307, 1652, 1611, 1508.

Mass  $m/z$  : 293 ( $M^+$ ).

実施例 112 : 4-アミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 94.9 %で得た。

融点 : 161.4-163.9°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.18-2.34 (1H, m), 4.01 (2H, s), 4.02 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.46 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.5$  Hz), 7.76 (1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz), 7.95 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1616, 1597, 1509.

実施例 113 : 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 94.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.27-2.38 (1H, m), 2.34 (6H, s), 3.49 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.92 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.70 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.71 (1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1612, 1508.

Mass  $m/z$  : 321 ( $M^+$ ).

実施例 114 : 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ジメチルアミノメチル-2-イソ

ブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、淡黄色プリズム晶として標題化合物を収率 89.8 %で得た。

融点: 170.1–173.5°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.94(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.18–2.29(1H, m), 2.80(6H, s), 4.03(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.30(2H, s), 7.25–7.31(1H, m), 7.45(1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 7.81(1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz), 8.15(1H, d,  $J=1.7$  Hz),

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1612, 1523, 1510.

実施例 115: 4-ジエチルアミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエチルアミンを実施例9(4)の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.06(6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.27–2.39(1H, m), 2.59(4H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.59(2H, d,  $J=1.7$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.92(1H, dd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.95–7.01(1H, m), 7.72(1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz), 7.83(1H, td,  $J=1.5, 2.9$  Hz).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1613, 1508.

Mass  $m/z$ : 349( $M^+$ ).

実施例 116: 4-ジエチルアミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジエチルアミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 80.9 %で得た。

融点: 128.9–131.7°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.28 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.18-2.29 (1H, m), 3.10-3.23 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.29 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.28 (1H, ddd,  $J=2.2, 8.8, 8.8$  Hz), 7.45 (1H, ddd,  $J=2.2, 8.8, 8.8$  Hz), 7.81 (1H, ddd,  $J=6.3, 8.8, 8.8$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=1.5$  Hz).

実施例 117 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-メタンスルホンオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.6 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.26-2.40 (1H, m), 2.70 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.65 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.70 (2H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.92 (1H, ddd,  $J=2.7, 8.8, 11.2$  Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.75 (1H, ddd,  $J=6.3, 6.3, 8.8$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3401, 1648, 1597, 1508.

Mass  $m/z$  : 363 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

実施例 118 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色プリズム晶として標題化合物を収率 89.0 % で得た。

融点：161.8–163.9℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.18–2.29 (1H, m), 3.27–3.40 (4H, br, overlapped with H<sub>2</sub>O), 3.76–3.84 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.51 (2H, brs), 5.34 (2H, br), 7.24–7.31 (1H, m), 7.41–7.48 (1H, m), 7.76–7.84 (1H, m), 8.15 (1H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3233, 3172, 1645, 1613, 1593, 1421.

実施例 119 : 6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造  
6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – メタンスルホニルオキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンと 1 – メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を収率 94.0% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28–2.38 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.50 (4H, br), 2.61 (4H, br), 3.57 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.93 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.69–7.75 (2H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1616, 1596, 1508.

Mass  $m/z$  : 376 ( $M^+$ ).

実施例 120 : 6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オン 2 塩酸塩の製造

6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 90.4 % で得た。

融点：248.1–251.7℃ (Dec.).



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $100^\circ\text{C}$ )  $\delta$  :

0.93 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.20–2.29 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.09 (4H, br, overlapped with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.27 (4H, br), 3.74 (2H, s), 4.00 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.14–7.29 (2H, m), 7.71–7.79 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1612, 1514.

実施例 121 : 4 – (4 – tert – ブトキシカルボニル – 1 – ピペラジニル) メチル – 6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – メタンシルホニルオキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンと tert – ブチル 1 – ピペラジニカルボキシラートを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色油状物として標題化合物を収率 97.5 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.28–2.39 (1H, m), 2.52 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.49 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.57 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.93 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.69–7.75 (2H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1695, 1655, 1613, 1508, 1425.

Mass  $m/z$  : 462 ( $M^+$ ).

実施例 122 : 6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 4 – (1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4 – (4 – tert – ブトキシカルボニル – 1 – ピペラジニル) メチル – 6 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 2 – イソブチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 20 の方法に従って反応し、淡黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.81(1H, br), 2.27-2.39(1H, m), 2.50-2.56(4H, br m), 2.94(4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.54(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.93(1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 11.2$  Hz), 6.94-7.02(1H, m), 7.69-7.76(2H, m).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314, 1655, 1613, 1508.

Mass  $m/z$  : 362 ( $M^+$ ).

実施例 1 2 3 : 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造  
6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 90.8 %で得た。

融点 : 136.3-140.9°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.93(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20-2.30(1H, m), 2.95(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.02(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.76(2H, s), 4.00(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.14-7.20(1H, m), 7.26(1H, ddd,  $J=2.7, 8.8, 11.2$  Hz), 7.86(1H, ddd,  $J=6.6, 6.6, 8.8$  Hz), 7.81(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1616, 1597, 1509, 1426.

実施例 1 2 4 : 2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとベンジルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、黄色針状晶として標題化合物を収率 71.0 %で得た。

融点: 109.0–110.5℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.96(3H, s), 5.44(2H, s), 7.10(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.28–7.37(3H, m), 7.52(2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.57–7.64(2H, m), 8.21(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1744, 1657, 1278, 1233, 1123.

Mass  $m/z$  : 352( $\text{M}^+$ ).

2) 2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 65.2 %で得た。

融点: 191.2–192.3℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.37(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.52(2H, s), 7.13(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.33–7.41(3H, m), 7.48–7.52(2H, m), 7.64–7.70(2H, m), 8.62(1H, s), 14.01(1H, br).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1739, 1633, 1569, 1457, 1423, 1240.

Mass  $m/z$  : 338( $\text{M}^+$ ).

3) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-4-カルボキシ-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 28.4 %で得た。

融点.: 119.5–120.6℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.01 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.70 (2H, dd,  $J=1.2, 5.9$  Hz), 5.41 (2H, s), 7.08 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.57-7.65 (2H, m), 7.66 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 1657, 1643, 1611, 1597, 1506, 1239.

Mass  $m/z$ : 324 ( $M^+$ ).

4) 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 98.9 %で得た。

融点: 147.6-148.3°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.35 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.15 (3H, s), 5.26 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.41 (2H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 7.47 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.57-7.60 (1H, m), 7.75 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1617, 1507, 1355, 1168, 1033, 879.

Mass  $m/z$ : 402 ( $M^+$ ).

5) 2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率91.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.46 (9H, s), 2.35 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.50 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.49 (4H, t,  $J$

=4.9 Hz), 3.56 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 5.40 (2H, s), 7.26–7.36 (4H, m), 7.49 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.55–7.60 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.74 (1H, s).

実施例 125 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造  
2-ベンジル-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 60.9% で得た。

融点 : 162.7–180.7°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.09 (4H, br), 3.28 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.89 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.21–7.40 (6H, m), 7.70–7.76 (1H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3$  Hz), 8.16 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1656, 1607, 1505, 1239, 1126, 700.

Mass  $m/z$  : 392 ( $M^+$ )

実施例 126 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 81.3% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33 (3H, s), 2.36 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.53 (4H, br), 2.61 (4H, br), 3.57 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 5.40 (2H, s), 7.08 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.26–7.36 (3H, m),

7.49(2H, d, J=6.8 Hz), 7.56-7.60(1H, m), 7.64(1H, dd, J=1.8, 7.2 Hz), 7.73(1H, s).

実施例 127 : 2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率78.6%で得た。

融点 : 240.0-242.5°C (dec.).

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :

2.31(3H, d, J=1.7 Hz), 2.76(3H, s), 3.10(4H, br), 3.33(4H, br), 3.84(2H, s), 5.36(2H, s), 7.21-7.39(6H, m), 7.69-7.74(1H, m), 7.78(1H, dd, J=2.1, 7.8 Hz), 8.09(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1653, 1607, 1504, 1454, 1240, 1127.

Mass m/z : 406 (M<sup>+</sup>)

実施例 128 : 2-ベンジル-4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.6%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.33(3H, s), 2.69(4H, t, J=4.9 Hz), 3.64(4H, t, J=5.0 Hz), 3.68(2H, s), 5.40(2H, s), 7.06(1H, t, J=8.9 Hz), 7.26-7.38(3H, m), 7.45(2H, d, J=7.0 Hz), 7.58-7.68(2H, m), 7.75(1H, s).

実施例 129 : 2-ベンジル-4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-ベンジル-4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率75.9%で得た。

融点 : 161.7-163.0℃.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.34 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.83 (4H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.47 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.23-7.40 (6H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.82 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3$  Hz), 8.47 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1602, 1503, 1239, 1088.

Mass  $m/z$  : 393 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ )

実施例 130 : 2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率92.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34 (9H, s), 3.49 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.06 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.75 (1H, s).

実施例 131 : 2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-ベンジル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無

色鱗片状晶として標題化合物を収率72.6%で得た。

融点：225.3–226.0℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.81(6H, s), 4.28(2H, s), 5.39(2H, s), 7.21–7.41(6H, m), 7.73–7.78(1H, m), 7.83(1H, dd,  $J=2.2, 7.6$  Hz), 8.52(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1610, 1506, 1240, 1126, 702.

Mass  $m/z$  : 351( $M^+$ )

実施例 132 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとシンナミルプロミドを実施例1(6)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 58.7 %で得た。

融点：95.9–96.7℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.99(3H, s), 5.04(2H, dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz), 6.45(1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 6.75(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.10(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.20–7.33(3H, m), 7.39(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.58–7.66(2H, m), 8.23(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1724, 1661, 1603, 1501, 1292, 1234, 1123.

Mass  $m/z$  : 378( $M^+$ ).

2) 4-カルボキシー-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ



カルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 85.1 %で得た。

融点 : 142.8-143.6°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.36(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.12(2H, dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz), 6.42(1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 6.80(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.13(1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.22-7.36(3H, m), 7.40-7.43(2H, m), 7.65-7.72(2H, m), 8.64(1H, s), 14.04(1H, br).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 3061, 2688, 1747, 1637, 1567, 1463, 1244.

Mass  $m/z$  : 364( $\text{M}^+$ ).

3) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 20.1 %で得た。

融点 : 139.9-140.9°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34(3H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.00(1H, br), 4.73(2H, s), 5.01(2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.44(1H, dt,  $J=15.9, 6.6$  Hz), 6.72(2H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.08(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.24(1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.30(2H, dd,  $J=7.3, 7.3$  Hz), 7.39(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.58-7.62(1H, m), 7.64(1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.67(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 1655, 1648, 1602, 1505, 1451, 1238, 1077.

Mass  $m/z$  : 350( $\text{M}^+$ ).

4) 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンシルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応

し、無色針状晶として標題化合物を収率 91.9 %で得た。

融点：78.4－80.5℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.17(3H, s), 5.10(2H, dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz), 5.28(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.42(1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 6.73(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.09(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.21-7.33(3H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57-7.62(1H, m), 7.64(1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77(1H, t,  $J=1.3$  Hz).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1663, 1612, 1508, 1355, 1241, 1167, 988, 958, 873.

Mass  $m/z$  : 428( $\text{M}^+$ ).

5) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率86.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.47(9H, s), 2.35(3H, d,  $J=1.6$  Hz), 2.52(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.51(4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.59(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 5.00(2H, dd,  $J=1.0, 6.6$  Hz), 6.45(1H, dt,  $J=15.8, 6.6$  Hz), 6.72(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.08(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.22(1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.29(2H, dd,  $J=7.0, 7.0$  Hz), 7.38(2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.56-7.61(1H, m), 7.65(1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.77(1H, s).

実施例133: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シン

ナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例2の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率96.0%で得た。

融点: 171.1-187.1°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.21 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.34 (4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.99 (2H, s), 4.95 (2H, dd,  $J=1.3, 6.4$  Hz), 6.45 (1H, dt,  $J=16.1, 6.3$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3$  Hz), 8.26 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1605, 1505, 1239, 962.

Mass  $m/z$  : 418 ( $M^+$ )

実施例134: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, s), 2.35 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.51 (4H, br), 2.62 (4H, br), 3.59 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.99 (2H, dd,  $J=1.1, 6.6$  Hz), 6.45 (1H, dt,  $J=15.8, 6.0$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.22 (1H, tt,  $J=1.6, 7.2$  Hz), 7.29 (2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.39 (2H, dd,  $J=1.4, 7.2$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=1.4$  Hz).

実施例135: 2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン

## 2 塩酸塩の製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率66.3%で得た。

融点：236.1-237.1℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.32(3H, d,  $J=2.2$  Hz), 2.76(3H, s), 3.08(4H, br), 3.32(4H, br), 3.83(2H, s), 4.94(2H, dd,  $J=1.2, 6.4$  Hz), 6.45(1H, dt,  $J=16.1, 6.3$  Hz), 6.67(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.19-7.26(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.71-7.76(1H, m), 7.81(1H, dd,  $J=2.2, 7.6$  Hz), 8.07(1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1505, 1239, 1129.

Mass  $m/z$  : 432 ( $M^+$ )

実施例136：4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンサルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率83.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32(3H, s), 2.69(4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.65(4H, d,  $J=4.9$  Hz), 3.69(2H, s), 4.98(2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.41(1H, dt,  $J=15.8, 6.5$  Hz), 6.68(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.05(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.21(1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.28(2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.37(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.66(1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.81(1H, s).

実施例137：4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-

シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率63.2%で得た。

融点: 112.5-113.2°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

2.32(3H, d,  $J=1.9$  Hz), 3.35(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.84(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.46(2H, s), 4.98(2H, dd,  $J=1.5, 6.1$  Hz), 6.45(1H, dt,  $J=15.8, 6.1$  Hz), 6.69(1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.21-7.27(2H, m), 7.29-7.34(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.85(1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz), 8.47(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1604, 1505, 1241, 971.

Mass  $m/z$ : 419( $M^+-\text{H}_2\text{O}$ )

実施例138: 2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シンナミル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンを実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率90.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.34(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.36(6H, s), 3.51(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 5.00(2H, dd,  $J=1.3, 6.8$  Hz), 6.46(1H, dt,  $J=15.8, 6.6$  Hz), 6.72(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.07(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.22(1H, tt,  $J=1.4, 7.2$  Hz), 7.29(2H, dd,  $J=7.2, 7.2$  Hz), 7.39(2H, dd,  $J=1.6, 7.0$  Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.67(1H, d,  $J=2.2, 7.2$  Hz), 7.76(1H, s).

実施例139: 2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオ

ロー 3-メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シンナミル-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率81.1%で得た。

融点: 183.6-184.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

2.32 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.83 (6H, s), 4.29 (2H, s), 4.98 (2H, dd,  $J=1.3, 6.4$  Hz), 6.46 (1H, dt,  $J=16.1, 6.3$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.2, 7.3$  Hz), 8.50 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1505, 1240, 965.

Mass  $m/z$ : 377 ( $M^+$ )

実施例 140: 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色針状晶として標題化合物を収率 71.7 %で得た。

融点: 137.8-138.8°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.35 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.99 (3H, s), 5.03 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.43 (1H, dt,  $J=15.6, 6.6$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=2.1, 7.0$  Hz), 8.24 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1724, 1709, 1667, 1506, 1291, 1236, 1126, 831.

Mass m/z : 412(M<sup>+</sup>), 414(M<sup>+</sup>).

2) 4-カルボキシー-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 86.2 %で得た。

融点: 186.0-186.6℃.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.36(3H, d, J=2.0 Hz), 5.11(2H, dd, J=1.2, 6.8 Hz), 6.39(1H, dt, J=15.9, 6.8 Hz), 6.75(1H, d, J=15.6 Hz), 7.13(1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29(2H, d, J=8.5 Hz), 7.33(2H, d, J=8.5 Hz), 7.65-7.71(2H, m), 8.64(1H, s), 13.98(1H, br).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3471, 1738, 1631, 1566, 1490, 1467, 1403, 1242, 812, 802.

Mass m/z : 398(M<sup>+</sup>), 400(M<sup>+</sup>).

3) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシー-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 17.2%で得た。

融点: 131.8-133.1℃.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.34(3H, d, J=2.0 Hz), 4.73(2H, d, J=1.2 Hz), 4.99(2H, dd, J=1.0, 6.6 Hz), 6.40(1H, dt, J=15.9, 6.6 Hz), 6.75(1H, d, J=15.9 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.26(2H, d, J=8.8 Hz), 7.31(2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.62(1H, m), 7.64(1H, dd, J=2.2, 7.3 Hz), 7.69(1H, t, J=1.2 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 1653, 1598, 1506, 1492, 1240, 1091, 1076.

Mass  $m/z$  : 384 ( $M^+$ ), 386 ( $M^+$ ).

4) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、無色針状晶として標題化合物を収率 94.9 %で得た。

融点: 117.8-119.5°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.17(3H, s), 4.99(2H, dd,  $J=1.2, 6.6$  Hz), 5.28(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.38(1H, dt,  $J=15.9, 6.6$  Hz), 6.75(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.10(1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.27(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.57-7.65(2H, m), 7.78(1H, t,  $J=1.3$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1663, 1619, 1506, 1492, 1346, 1240, 1172, 960, 830.

Mass  $m/z$  : 462 ( $M^+$ ), 464 ( $M^+$ ).

5) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率87.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.47(9H, s), 2.35(3H, d,  $J=1.6$  Hz), 2.52(4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.50(4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.59(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.99(2H, dd,  $J=1.0, 6.6$  Hz), 6.42(1H, dt,  $J=15.8, 6.6$  Hz), 6.67(1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.09(1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.27(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.57-7.65(2H, m), 7.78(1H, t,  $J=1.3$  Hz).



z), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.0, 7.2 Hz), 7.77 (1H, s).

実施例 141 : 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン  
2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 2 の方法に従って反応し、淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率84.7%で得た。

融点 : 186.7-197.0°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.15 (4H, br), 3.31 (4H, t, J=5.2 Hz), 3.94 (2H, s), 4.95 (2H, dd, J=1.3, 6.3 Hz), 6.47 (1H, dt, J=15.9, 6.1 Hz), 6.66 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.73-7.78 (1H, m), 7.82 (1H, , dd, J=1.9, 7.6 Hz), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1606, 1240, 1090, 964.

Mass  $m/z$  : 452 ( $M^+$ ), 454 ( $M^+$ ).

実施例 142 : 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率71.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.51 (4H, br), 2.62 (4H, br), 3.59 (2H, s), 4.99 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.42 (1H, dt,  $J=15.8, 6.4$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.56–7.62 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.76 (1H, s).

実施例 143 : 2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 80.4% で得た。

融点 : 229.7–243.3°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.76 (3H, s), 3.09 (4H, br), 3.33 (4H, br), 3.83 (2H, s), 4.94 (2H, dd,  $J=1.2, 6.0$  Hz), 6.42 (1H, dt,  $J=16.0, 6.2$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=9.1, 9.1$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71–7.76 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=2.2, 7.0$  Hz), 8.08 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1492, 1239, 1130.

Mass  $m/z$  : 466 ( $M^+$ ), 468 ( $M^+$ ).

実施例 144 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化

化合物を収率76.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, s), 2.70(4H, t,  $J=4.5$  Hz), 3.66(4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.70(2H, s), 4.98(2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.36(1H, dt,  $J=15.8, 6.5$  Hz), 6.63(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.06(1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.24(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.65(1H, dd,  $J=1.8, 7.2$  Hz), 7.78(1H, s).

実施例 145 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.1%で得た。

融点 : 151.9-153.4°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

2.32(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.35(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.83(4H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.46(2H, s), 4.97(2H, dd,  $J=1.2, 6.1$  Hz), 6.48(1H, dt,  $J=15.9, 6.2$  Hz), 6.67(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.24(1H, dd,  $J=9.1, 9.1$  Hz), 7.35(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.75-7.80(1H, m), 7.85(1H, dd,  $J=1.7, 7.9$  Hz), 8.48(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1604, 1492, 1240, 1090, 968.

Mass  $m/z$  : 440( $M^+$ ), 442( $M^+$ ).

実施例 146 : 2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例7

の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率84.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, d,  $J=1.6$  Hz), 2.36(6H, s), 3.52(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.99(2H, dd,  $J=1.0$ , 6.6 Hz), 6.43(1H, dt,  $J=15.8$ , 6.6 Hz), 6.66(1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.07(1H, dd,  $J=8.9$ , 8.9 Hz), 7.24(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.77(1H, s).

実施例 147 : 2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4と同様の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率34.4%で得た。

融点 : 201.3-201.9°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

2.32(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.83(6H, s), 4.28(2H, s), 4.98(2H, dd,  $J=1.3$ , 6.1 Hz), 6.48(1H, dt,  $J=16.1$ , 6.1 Hz), 6.67(1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.24(1H, d,  $J=9.3$ , 9.3 Hz), 7.35(2H, d,  $J=8.6$  Hz) 7.45(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.75-7.80(1H, m), 7.85(1H, dd,  $J=2.3$ , 7.6 Hz), 8.47(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1491, 1239, 968.

Mass  $m/z$  : 411( $M^+$ ), 413( $M^+$ ).

実施例 148 : 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシー-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチ

オ) フェニル] - 2H-ピリダジン-3-オンを、実施例1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率98.2 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.50-0.66(4H, m), 1.40-1.53(1H, m), 2.54(3H, s), 4.24(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.34(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.66(1H, s), 14.22(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 1752, 1631, 1472, 1452, 1403, 1093, 825.

Mass  $m/z$ : 316( $\text{M}^+$ ).

2) 2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを、実施例1 (8) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率22.6 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.60(4H, m), 1.37-1.46(1H, m), 2.53(3H, s), 3.09(1H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.11(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.72(2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67(1H, s), 7.74(2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 1657, 1602, 1514, 1095, 822.

Mass  $m/z$ : 302( $\text{M}^+$ ).

3) 2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例1 (9) の方法に従って反応し、淡黄色微細針状晶として標題化合物を収率78.6 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-1.61(4H, m), 1.37-1.47(1H, m), 2.53(3H, s), 3.17(3H, s), 4.11(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 5.28(2H, s), 7.33(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.74(2H, d,  $J=8.4$  Hz),

7.79 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 1652, 1607, 1359, 1178, 1024, 829.

Mass  $m/z$ : 380 ( $M^+$ ).

4) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率85.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.44-0.58(4H, m), 1.36-1.48(1H, m), 2.33(3H, s), 2.53(3H, s), 2.47-2.66(8H, m), 3.59(2H, s), 4.10(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.33(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.78(1H, s).

実施例149: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.1%で得た。

融点: 234.6-239.2 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.40-0.45(2H, m), 0.50-0.56(2H, m), 1.30-1.40(1H, m), 2.53(3H, s), 2.77(3H, s), 2.97(4H, br), 3.28(4H, br), 3.72(2H, s), 4.05(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.39(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.82(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.96(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 1651, 1606, 1402, 1095.

Mass  $m/z$ : 384 ( $M^+$ ).

実施例 150: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 78.9 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.44-0.59 (4H, m), 1.36-1.45 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.73 (4H, br), 3.67 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.73 (2H, s), 4.13 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

実施例 151: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、微黄色固体として標題化合物を収率 75.1 % で得た。

融点: 169.2-171.7°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.42-0.46 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.31 (4H, br), 3.81 (4H, t,  $J=5.3$  Hz), 4.42 (2H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.37 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3242, 1652, 1604, 1420, 1094, 1059, 823.

Mass  $m/z$ : 358 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ).

実施例 152 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 98.6 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.58 (4H, m), 1.36-1.48 (1H, m), 2.35 (6H, s), 3.51 (2H, s), 4.51 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.78 (1H, s).

実施例 153 : 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 75.5 % で得た。

融点 : 230.2-232.3°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.42 -0.46 (2H, m), 0.52-0.58 (2H, m), 1.31-1.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.82 (6H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.25 (2H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.34 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 1646, 1604, 1402, 1093, 829.

Mass  $m/z$ : 329 ( $M^+$ ).

実施例 154 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシー-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-メトキシカルボニル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリ



ダジン-3-オン 8.00 g (29.0ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液に炭酸カリウム 8.02 g (58.0ミリモル) とイソブチルブロミド 4.76 g (34.8ミリモル) を加え 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液は室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を原料とし、実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色固体として標題化合物を収率 65.1 % (2 工程) で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.01 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.33-2.46 (1H, m), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.68 (1H, s), 12.72 (1H, s).

Mass  $m/z$ : 318 ( $\text{M}^+$ ).

2) 4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 (8) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 35.3 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.27-2.39 (1H, m), 2.53 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.71 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

3) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 1 (9) の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 73.2 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.27 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=1.4$  Hz).

Mass  $m/z$ : 382 ( $\text{M}^+$ ).

4) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシラートを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率88.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.28-2.40 (1H, m), 2.50-2.55 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.50 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.58 (2H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78 (1H, s).

実施例155: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率70.5%で得た。

融点: 248.5-253.7°C(dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.21-2.33 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.10 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.30 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.90 (2H, s), 4.01 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.39 (2H,

d,  $J=8.3$  Hz), 7.83(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.15(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2961, 2442, 1640, 1596, 1511, 1433, 1406, 1089, 912.

Mass  $m/z$ : 372( $M^+$ ).

実施例 156: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率68.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.32(3H, s), 2.51(4H, br), 2.53(3H, s), 2.62(4H, br), 3.58(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.33(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.74(2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.76(1H, s).

実施例 157: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率86.4%で得た。

融点: 242.6-243.7 $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.94(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.21-2.33(1H, m), 2.52(3H, s), 2.76(3H, s), 3.09(4H, br), 3.33(4H, br), 3.83(2H, s), 4.01(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.39(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.82(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.07(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2957, 2437, 1652, 1607, 1090, 953.

Mass  $m/z$ : 386 ( $M^+$ ).

実施例 158: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例 1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率71.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.96(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.27-2.39(1H, m), 2.51(3H, s), 2.71(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.66(4H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.70(2H, s), 4.08(2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.30(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71-7.76(3H, m).

実施例 159: 4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン シュウ酸塩の製造

4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン69.7 mg (0.18ミリモル)のメタノール(1 mL)溶液に、室温でシュウ酸2水和物22.4 mg (0.18ミリモル)を加えた。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-エーテルから再結晶を行い、白色固体として標題化合物 59.5 mg (69.4%)を得た。

融点: 116.4-118.1°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.94(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.20-2.33(1H, m), 2.52(3H, s), 2.91(4H, t,  $J=5.8$  Hz), 3.61(4H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.94(2H, s), 4.01(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.39(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.81(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.14(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3344, 2927, 1659, 1611, 1402, 1049, 721.

Mass  $m/z$ : 360 ( $M^+$  -  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

実施例 160: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率73.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.41(1H, m), 2.36(6H, s), 2.52(3H, s), 3.52(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.07(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.31(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.77(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79(1H, s).

実施例 161: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率82.3%で得た。

融点: 216.8-218.4°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :

0.96(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.36(1H, m), 2.53(3H, s), 2.82(6H, s), 4.05(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.27(2H, s), 7.41(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.84(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.42(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3485, 1740, 1684, 1253, 856, 577.

Mass  $m/z$ : 331 ( $M^+$ ).

実施例 162: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチ

オ) フェニル] - 2H-ピリダジン-3-オンとプロパルギルアミンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率52.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.26(1H, t,  $J=2.3$  Hz), 2.29-2.40(1H, m), 2.52(3H, s), 3.51(2H, d,  $J=2.4$  Hz), 3.90(2H, s), 4.07(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.31(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.70(1H, s), 7.73(2H, d,  $J=8.4$  Hz).

実施例163: 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造:

2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパルギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、白色固体として標題化合物を収率73.6%で得た。

融点: 197.5-198.4°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.23-2.36(1H, m), 2.53(3H, s), 3.48(1H, t,  $J=2.4$  Hz), 3.95(2H, d,  $J=2.4$  Hz), 4.03(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.17(2H, s), 7.41(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.82(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.28(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 3207, 2958, 2122, 1651, 1607, 1441, 1093.

Mass  $m/z$ : 341( $M^+$ ).

実施例164: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 300 mg (0.79ミリモ

ル) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、 $-20^{\circ}\text{C}$  で 3-クロロ過安息香酸 204 mg (1.12 ミリモル) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を滴下後、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。この抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残査をクロロホルム-ヘキサンから再結晶し無色結晶性粉末として標題化合物 139 mg (44.5 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.48-0.63 (4H, m), 1.37-1.46 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.30 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.84 (1H, t,  $J=1.4$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

Mass  $m/z$ : 396 ( $\text{M}^+$ ).

2) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 60.6 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.46-0.60 (4H, m), 1.37-1.49 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.54 (4H, br), 2.64 (4H, br), 2.78 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.13 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.99 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

実施例 165: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率64.3%で得た。

融点: 80°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.41-0.57 (4H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.01 (4H, br), 3.31 (4H, br), 3.77 (2H, s), 4.08 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.05-8.09 (3H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3005, 1652, 1607, 1458, 1401, 1010, 838.

Mass  $m/z$ : 400 ( $M^+$ ).

実施例166: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例166(1)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率54.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.00 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.29 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

Mass  $m/z$ : 398 ( $M^+$ ).

2) 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4



ー（メチルスルフィニル）フェニル]ー2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ー2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率61.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.30-2.41(1H, m), 2.34(3H, s), 2.54(4H, br), 2.64(4H, br), 2.77(3H, s), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.75(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.82(1H, s), 7.99(2H, d,  $J=8.2$  Hz).

実施例167: 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ー2H-ピリダジン-3-オン  
2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ー2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.1%で得た。

融点: 224.5-229.1°C(dec.).

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.96(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.22-2.35(1H, m), 2.76(3H, s), 2.77(3H, s), 3.14(4H, br), 3.35(4H, br), 3.87(2H, s), 4.04(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.80(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.07(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.18(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2960, 1656, 1608, 1459, 1400, 1044, 1011.

Mass  $m/z$ : 402( $M^+$ ).

実施例168: 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ー2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルス

ルフィニル) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オンを原料とし、実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 46.2 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.30-2.43 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.76 (3H, s), 3.54 (2H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

実施例 169 : 4 - ジメチルアミノメチル - 2 - イソブチル - 6 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オン 塩酸塩の製造

4 - ジメチルアミノメチル - 2 - イソブチル - 6 - [4 - (メチルスルフィニル) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オンを原料とし、実施例 4 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 77.4 % で得た。

融点 : 204.2-206.0°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.83 (6H, s), 4.07 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.28 (2H, s), 7.82 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.49 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3438, 2961, 1652, 1607, 1467, 1400, 1047.

Mass  $m/z$  : 347 ( $M^+$ ).

実施例 170 : 2 - シクロプロピルメチル - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 2 - シクロプロピルメチル - 4 - メタンズルホニルオキシメチル - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オンの製造

2 - シクロプロピルメチル - 4 - メタンズルホニルオキシメチル - 6 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2H - ピリダジン - 3 - オン 226 mg (0.59 ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、-20°C で 3 - クロロ過安息香酸 410 mg (2.

38ミリモル) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を滴下後、同温度で30分間攪拌した。反応液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。この抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残査をクロロホルム-ヘキサンから再結晶し無色結晶性粉末として標題化合物209 mg (85.3 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.46-0.63 (4H, m), 1.37-1.46 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.20 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.31 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

Mass  $m/z$ : 412 ( $\text{M}^+$ ).

2) 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンを原料とし、実施例1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率80.9 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.46-0.61 (4H, m), 1.38-1.48 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.54 (4H, br), 2.64 (4H, br), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

実施例171: 2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-6-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-

6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.8%で得た。

融点: 209.0-211.4°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

0.41-0.46 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 1.31-1.41 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.04 (4H, br), 3.21 (3H, s), 3.31 (4H, br), 3.80 (2H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3012, 1652, 1596, 1458, 1402, 1302, 1150.

Mass  $m/z$ : 416 ( $M^+$ ).

実施例172: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-シクロプロピルメチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率65.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.45-0.62 (4H, m), 1.39-1.49 (1H, m), 2.38 (6H, s), 3.09 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.14 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

実施例173: 2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率63.4%で得た。

融点：239.5-240.7℃.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.43-0.59(4H, m), 1.33-1.43(1H, m), 2.83(6H, s), 3.23(3H, s), 4.13(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.29(2H, s), 8.06(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.17(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.57(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 2674, 1646, 1608, 1596, 1306, 1150, 777.

Mass  $m/z$ : 361( $M^+$ ).

実施例 174 : 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 170 (1)の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率97.8 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.29-2.41(1H, m), 3.10(3H, s), 3.18(3H, s), 4.12(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.29(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.85(1H, t,  $J=1.4$  Hz), 8.02(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.05(2H, d,  $J=8.8$  Hz).

Mass  $m/z$ : 414( $M^+$ ).

2) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペ

ラジンカルボキシラートを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 75.9 % で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.29-2.41 (1H, m), 2.54 (4H, br), 3.09 (3H, s), 3.51 (4H, br), 3.60 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

実施例 175 : 2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 2 の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.2 % で得た。

融点 : 222.4-224.2°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.96 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.22-2.35 (1H, m), 3.06 (4H, br), 3.21 (3H, s), 3.28 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.87 (2H, s), 4.05 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 2957, 1656, 1611, 1597, 1305, 1149, 961.

Mass  $m/z$ : 404 ( $M^+$ ).

実施例 176 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンと 1-メチルピペラジンを原料とし、実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物

物を収率88.5 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.37(3H, s), 2.53(4H, br), 2.63(4H, br), 3.10(3H, s), 3.60(2H, s), 4.10(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.84(1H, s), 8.02(2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.05(2H, d,  $J=8.8$  Hz).

実施例 177 : 2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン  
2塩酸塩の製造

2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率62.0 %で得た。

融点 : 224.5-228.0°C.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.95(6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.23-2.35(1H, m), 2.76(3H, s), 3.08(4H, br), 3.21(3H, s), 3.32(4H, br), 3.83(2H, s), 4.05(2H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.04(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.15(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 2958, 1652, 1610, 1596, 1319, 1152, 955.

Mass  $m/z$ : 418( $M^+$ ).

実施例 178 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを原料とし、実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率51.1 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.73 (4H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.08 (3H, s), 3.68 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.73 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

Mass  $m/z$ : 392 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ).

実施例 179 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-イソブチル-4-メタンサルホニルオキシメチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例7の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率82.1 %で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.99 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.30-2.41 (1H, m), 2.37 (6H, s), 3.09 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

実施例 180 : 4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例4の方法に従って反応し、無色結晶性粉末として標題化合物を収率58.6 %で得た。

融点 : 221.4-223.3°C.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.25-2.36 (1H, m), 2.82 (6H, s), 3.22 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.28 (2H, s), 8.06 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 2963, 1653, 1609, 1597, 1307, 1152, 777.

Mass  $m/z$ : 363 ( $\text{M}^+$ ).



実施例 181 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ピロリジノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとピロリジンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率75.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.61 (4H, m), 1.42 (1H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.70-3.00 (4H, m), 3.83 (2H, brs), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, brs).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1523, 1438, 1286, 758.

Mass  $m/z$  : 357 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 182 : 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンとシクロペンチルメチルブロミド{ J. Org. Chem., 36 3103 (1971) }を実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色針状晶として標題化合物を収率72.0 %で得た。

融点 : 56-66°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30-1.45 (2H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.65-1.80 (4H, m), 2.57 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.24 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s).

2) 4-カルボキシ-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率71.1%で得た。

融点 : 159-161℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.33-1.45(2H, m), 1.58-1.65(2H, m), 1.68-1.82(4H, m), 2.57(1H, m), 3.97(3H, s), 4.32(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.06(1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.56(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.68(1H, dd,  $J=12.2$ , 2.0 Hz), 8.61(1H, s).

3) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率47.3%で得た。

融点 : 130-133℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30-1.42(2H, m), 1.50-1.62(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.54(1H, m), 3.95(3H, s), 4.19(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.71(2H, s), 7.02(1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.51(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=12.8$ , 1.5 Hz), 7.63(1H, s).

4) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率75.3%で得た。

融点 : 108-116℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.25-1.32 (2H, m), 1.32-1.45 (2H, m), 1.65-1.77 (4H, m), 2.54 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.19 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.27 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 7.74 (1H, s).

5) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率61.4%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.32-1.42 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.65-1.80 (4H, m), 2.38, 2.40 (各s, 併せて3H), 2.54 (1H, m), 2.60-2.75 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.72 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1523, 1439, 1286, 760.

Mass  $m/z$  : 414 ( $\text{M}^+$ ).

実施例183: 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率59.6%で得た。

融点 : 234–236°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.28–1.40 (2H, m), 1.48–1.56 (2H, m), 1.60–1.73 (4H, m), 2.46 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.50–3.75 (10H, m), 3.91 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.68–7.76 (2H, m), 8.25 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1606, 1523, 1439, 1292, 764.

実施例 184 : 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率54.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30–1.45 (2H, m), 1.50–1.62 (2H, m), 1.62–1.80 (4H, m), 2.53 (1H, m), 2.75–2.90 (4H, m), 3.70–3.75 (4H, m), 3.80–3.85 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 7.65 (1H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1598, 1523, 1439, 1267, 728.

Mass  $m/z$  : 383 ( $M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ ).

実施例 185 : 2-シクロペンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率63.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.43 (6H, s), 2.55 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.19 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.91 (1H, brs).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1523, 1438, 1288, 762.

Mass  $m/z$  : 359 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 186 : 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率78.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.35-1.43 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (4H, m), 2.45-2.60 (5H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.52 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.74 (1H, m).

2) 2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダ

ジン-3-オンを実施例20の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率88.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.33-1.43(2H, m), 1.50-1.62(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.55(1H, m), 2.57-2.63(4H, m), 3.00-3.02(4H, m), 3.56(2H, brs), 3.95(3H, s), 4.18(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.04(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62(1H, d,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.73(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1523, 1439, 1287, 761.

Mass  $m/z$  : 400 ( $\text{M}^+$ ).

実施例187: 4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い黄色油状物として標題化合物を収率53.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.30-1.45(2H, m), 1.50-1.63(2H, m), 1.63-1.80(4H, m), 2.54(1H, m), 3.91(2H, s), 3.93(3H, s), 4.17(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.01(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.71(1H, brs).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3376, 1649, 1606, 1523, 1439, 1285, 761.

Mass  $m/z$  : 331 ( $\text{M}^+$ ).

実施例188: 4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応

し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率59.0%で得た。

融点 : 193-196°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

1.29-1.40(2H, m), 1.45-1.57(2H, m), 1.60-1.70(4H, m), 2.45(1H, m), 3.91(3H, s), 4.00(2H, s), 4.12(2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.34(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.69-7.72(2H, m), 8.47(1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 1656, 1617, 1521, 1438, 1295, 763.

実施例189: 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-フルオロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率86.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 5.39(2H, s), 7.00-7.06(3H, m), 7.48-7.63(4H, m), 8.19(1H, s).

2) 4-カルボキシー-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率97.7%で得た。

融点 : 222-224°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.97(3H, s), 5.47(2H, s), 7.03-7.10(3H, m), 7.49-7.56(3H, m), 7.67(1H, d

d,  $J=12.1, 2.2$  Hz), 8.60 (1H, s).

3) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率27.0%で得た。

融点 : 127-130°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.95 (3H, s), 4.79 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 5.36 (2H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.46-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 7.65 (1H, s).

4) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率49.4%で得た。

融点 : 125-133°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.15 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.25 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.35 (2H, s), 7.00-7.06 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.74 (1H, s).

5) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、微褐色結晶性粉末として標題化合物を収率45.8%で得た。



融点 : 112-113°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.39 (3H, s), 2.60-2.90 (8H, m), 3.60 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.99-7.06 (3H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=12.4, 2.0$  Hz), 7.71 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1651, 1608, 1518, 1439, 1289, 764.

Mass  $m/z$  : 440 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 190 : 4-ジメチルアミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率60.8%で得た。

融点 : 127-129°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.41 (6H, s), 3.58 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.90 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1612, 1519, 1439, 1291, 763.

Mass  $m/z$  : 385 ( $\text{M}^+$ ).

実施例 191 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエ

タノールアミンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率66.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.70-2.92 (4H, m), 3.70-3.85 (6H, m), 3.93 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.99-7.04 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=12.4$ , 2.0 Hz), 7.90 (1H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1606, 1520, 1435, 1281, 762.

Mass  $m/z$  : 385 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ).

実施例 192 : 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率78.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.46 (9H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.47-7.50 (3H, m), 7.41 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.74 (1H, brs).

2) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピ

リダジン-3-オンを実施例20の方法に従って反応し淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率63.4%で得た。

融点 : 142-143℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.50-2.60 (4H, m), 2.96-3.02 (4H, m), 3.54 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.98-7.06 (3H, m), 7.46-7.53 (3H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=12.5$ , 2.2 Hz), 7.74 (1H, br. s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1523, 1437, 1290, 762.

Mass  $m/z$  : 426 ( $\text{M}^+$ ).

実施例193 : 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン2塩酸塩の製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率76.9%で得た。

融点 : 153-156℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

3.30-3.75 (10H, m), 3.90 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.69-7.78 (3H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1609, 1524, 1439, 1292, 766.

実施例194 : 4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い淡褐色結晶性粉末として標題化合

物を収率50.4%で得た。

融点 : 145–149℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.92(3H, s), 3.94(2H, s), 5.31(2H, s), 6.95–7.03(3H, m), 7.40–7.52(3H, m), 7.60(1H, dd,  $J=12.5, 2.2$  Hz), 7.75(1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3391, 1648, 1606, 1519, 1437, 1292, 761.

Mass  $m/z$  : 357( $M^+$ ).

実施例195 : 4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率72.5%で得た。

融点 : 210–214℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

3.91(3H, s), 4.01(2H, s), 5.35(2H, s), 7.16–7.21(2H, m), 7.34(1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.45–7.49(2H, m), 7.68–7.78(2H, m), 8.29(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 1653, 1612, 1522, 1439, 1292, 764.

実施例196 : 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

{ J. Med. Chem., 19 461 (1976) } のメシル体を実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率90.1 %で得た。このメシル体は実施例 1 (9) の方法に従って調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.16-2.26 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.32 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=13.2, 2.2$  Hz), 8.17 (1H, s).

2) 4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率89.2%で得た。

融点 : 185-187°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.20-2.30 (2H, m), 2.74 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.97 (3H, s), 4.40 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.94-7.17 (5H, m), 7.55 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 8.58 (1H, s).

3) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率37.0%で得た。

融点 : 130-133°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.22 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.70 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.7, 2.2$  Hz), 7.63 (1H, s).

4) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率92.3%で得た。

融点 : 112-116°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.25 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.17 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.25 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.93-7.05 (3H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=13.4, 2.0$  Hz), 7.72 (1H, s).

5) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.25 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.60-2.75 (10H, m), 3.58 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.92-7.06 (3H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=12.4, 2.0$  Hz), 7.69 (1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1511, 1439, 1284, 758.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ).

実施例 197 : 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率61.8%で得た。

融点 : 97-100°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.25(2H, m), 2.43(6H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.60(2H, s), 3.94(3H, s), 4.27(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.93-7.05(3H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.57(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.64(1H, dd,  $J=12.6, 2.2$  Hz), 7.90(1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1611, 1510, 1436, 1296, 763.

Mass  $m/z$  : 413 ( $M^+$ ).

実施例 198 : 4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率67.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.14-2.22(2H, m), 2.70(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.75-2.95(4H, m), 3.70-3.80(6H, m), 3.94(3H, s), 4.28(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 6.93-7.05(3H, m), 7.15-7.18(2H,

m), 7.56 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.85 (1H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1601, 1510, 1439, 1277, 763.

Mass  $m/z$ : 473 ( $M^+$ ).

実施例 199: 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例 1 (10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率72.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.40 (9H, s), 2.07-2.16 (2H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.36-3.46 (4H, m), 3.48 (2H, brs), 3.88 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 6.84-6.98 (3H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.65 (1H, brs).

2) 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率97.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :



2.12-2.22 (2H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.92-3.02 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.91-7.06 (3H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.5, 2.2$  Hz), 7.73 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1650, 1607, 1510, 1439, 1275, 758.

Mass  $m/z$ : 454 ( $M^+$ ).

実施例 200: 4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例 24 (2) の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率41.7%で得た。

融点: 82-84°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.12-2.22 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.89 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.4, 2.0$  Hz), 7.67 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 1651, 1605, 1509, 1436, 1273, 764.

Mass  $m/z$ : 385 ( $M^+$ ).

実施例 201: 4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンを実施例

4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率73.1%で得た。

融点 : 160–165℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.05–2.15 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.19 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.05–7.12 (2H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.66–7.76 (2H, m), 8.25 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 1652, 1515, 1436, 1269, 763.

実施例 202 : 2-(4-クロロベンジル)–6-(3-フルオロ–4-メトキシフェニル)–4-(4-メチル–1-ピペラジニル)メチル–2H-ピリダジン–3-オンの製造

1) 2-(4-クロロベンジル)–6-(3-フルオロ–4-メトキシフェニル)–4-メトキシカルボニル–2H-ピリダジン–3-オンの製造

6-(3-フルオロ–4-メトキシフェニル)–4-メトキシカルボニル–2H-ピリダジン–3-オンと4-クロロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し黄色針状晶として標題化合物を収率97.6%で得た。

融点 : 170.5–171.1℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.38 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.49 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=12.2$ , 2.2 Hz), 8.20 (1H, s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1723, 1670, 1526, 1271, 1128.

Mass  $m/z$  : 402 ( $M^+$ ), 404 ( $M^+$ ).

2) 4-カルボキシー–2-(4-クロロベンジル)–6-(3-フルオロ–4-メトキシフェニル)–2H-ピリダジン–3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)–6-(3-フルオロ–4-メトキシフェニル)

－4－メトキシカルボニル－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1（7）の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率96.0%で得た。

融点：228.3－229.1℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.97 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 8.61 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1745, 1635, 1456, 1447, 1431, 1298, 1273.

Mass  $m/z$  : 388 ( $M^+$ ), 390 ( $M^+$ ).

3) 2－(4－クロロベンジル)－6－(3－フルオロ－4－メトキシフェニル)－4－ヒドロキシメチル－2H－ピリダジン－3－オンの製造

4－カルボキシル－2－(4－クロロベンジル)－6－(3－フルオロ－4－メトキシフェニル)－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1（8）の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率20.4%で得た。

融点：164.6－165.3℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.94 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.01 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.50 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.67 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3373, 1653, 1610, 1527, 1291, 1135.

Mass  $m/z$  : 374 ( $M^+$ ), 376 ( $M^+$ ).

4) 2－(4－クロロベンジル)－6－(3－フルオロ－4－メトキシフェニル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－2H－ピリダジン－3－オンの製造

2－(4－クロロベンジル)－6－(3－フルオロ－4－メトキシフェニル)－4－ヒドロキシメチル－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1（9）の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率81.6%で得た。

融点 : 156.5–157.4℃

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

3.15 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.22 (2H, d, J=1.5 Hz), 5.35 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.5, 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1658, 1616, 1358, 1183, 1017.

5) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、淡褐色プリズム晶として標題化合物を収率39.5%で得た。

融点 : 128.7–130.2℃

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.33 (3H, s), 2.52 (4H, brs), 2.60 (4H, brs), 3.55 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=12.4, 2.0 Hz), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1652, 1607, 1524, 1516, 1438, 1288, 1135.

実施例203: 2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率74.7%で得た。

融点 : 95.3–96.7℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33 (6H, s), 3.47 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.94 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J=8.5$ , 2.0, 1.2 Hz), 7.62 (1H, dd,  $J=12.4$ , 2.2 Hz), 7.74 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1609, 1524, 1515, 1436, 1289, 1264, 1017.

Mass  $m/z$  : 401 ( $M^+$ ), 403 ( $M^+$ ).

実施例 204 : 2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 59.7% で得た。

融点 : 193.4-194.7°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

2.96 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 8.20 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1616, 1529, 1327, 1279.

実施例 205 : 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率 75.4% で得た。

融点 : 212.5–213.9°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.90 (3H, s), 4.88 (2H, d,  $J=0.73$  Hz), 5.35 (2H, s), 6.95 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=12.2$ , 2.0 Hz), 7.76–7.81 (2H, m), 7.89–7.94 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1773, 1713, 1651, 1610, 1522, 1439, 1419, 1393, 1300

Mass  $m/z$  : 503 ( $M^+$ ), 505 ( $M^+$ ).

2) 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(2)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率48.8%で得た。

融点 : 128.5–131.4°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.88 (2H, s), 3.94 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.5$ , 2.2, 1.2 Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.4$ , 2.2 Hz), 7.69 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 1615, 1604, 1520, 1434, 1292, 1133, 1018.

Mass  $m/z$  : 373 ( $M^+$ ), 375 ( $M^+$ ).

実施例206: 4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率66.0%で得た。

融点 : 202.0–205.5°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

3.94 (3H, s), 4.13 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65–7.71 (2H, m), 8.08 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1655, 1616, 1526, 1439, 1292.

実施例 207 : 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと 3,4-ジフルオロベンジルブロミドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 92.1 % で得た。

融点 : 144–148°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.96 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.12 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=12.2, 1.5$  Hz), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1756, 1656, 1609, 1518, 1439, 1239, 1293, 1278, 1204.

Mass  $m/z$  : 404 ( $\text{M}^+$ ).

2) 4-カルボキシー-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (7) の方法に従って反応し、黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 97.6 % で

得た。

融点 : 196.4–197.0℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.97 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.17 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.36 (1H, ddd,  $J=8.1, 8.1, 2.2$  Hz), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 8.61 (1H, s), 13.83 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1757, 1636, 1567, 1518, 1463, 1440, 1284.

Mass  $m/z$  : 390 ( $\text{M}^+$ ).

3) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率7.7%で得た。

融点 : 154.1–155.5℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.85 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.71 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.33 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.12 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.31 (1H, ddd,  $J=11.0, 7.6, 2.2$  Hz), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.5, 2.2, 1.2$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 1648, 1602, 1518, 1440, 1285, 1141.

Mass  $m/z$  : 376 ( $\text{M}^+$ ).

4) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1



(9)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率91.5%で得た。

融点 : 145.6–146.6°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.16(3H, s), 3.96(3H, s), 5.26(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.32(2H, s), 7.04(1H, d,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.13(1H, m), 7.23(1H, m), 7.32(1H, m), 7.50(1H, m), 7.61(1H, dd,  $J=12.4$ , 2.2 Hz), 7.76(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1612, 1522, 1440, 1352, 1277, 1163.

Mass  $m/z$  : 454( $\text{M}^+$ ).

5) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率55.0%で得た。

融点 : 135.4–136.0°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, s), 2.51(4H, brs), 2.62(4H, brs), 3.56(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.95(3H, s), 5.31(2H, s), 7.04(1H, dd,  $J=8.5$ , 8.5 Hz), 7.11(1H, m), 7.23(1H, m), 7.32(1H, ddd,  $J=11.0$ , 7.6, 2.0 Hz), 7.52(1H, ddd,  $J=8.5$ , 2.2, 1.2 Hz), 7.59(1H, dd,  $J=12.2$ , 2.2 Hz), 7.74(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1522, 1437, 1291, 1273, 1139.

Mass  $m/z$  : 458( $\text{M}^+$ ).

実施例208: 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オ

# ンの製造

2- (3, 4-ジフルオロベンジル) - 6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例7の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率77.1%で得た。

融点 : 129.9-130.4℃

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.35 (6H, s), 3.49 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.11 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J=11.0, 7.6, 2.2 Hz), 7.54 (1H, ddd, J=8.5, 2.2, 1.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz), 7.77 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1653, 1610, 1519, 1437, 1291, 1283, 1267, 1138, 1114.

Mass m/z : 403 (M<sup>+</sup>).

実施例209 : 2- (4-クロロシンナミル) - 6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2- (4-クロロシンナミル) - 6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと4-クロロシンナミルクロリドを実施例1 (6) の方法に従って反応し淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率51.1 %で得た。

融点 : 117-119℃

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.02 (2H, dd, J=6.8, 1.2 Hz), 6.43 (1H, dt, J=15.9, 6.8 Hz), 6.70 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.25

(2H, d, J=8.8 Hz), 7.31(2H, d, J=8.8 Hz), 7.50(1H, dt, J=8.5, 2.2 Hz), 7.62(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 8.22(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724, 1709, 1667, 1506, 1291, 1236, 1126, 831.

Mass  $m/z$  : 412( $M^+$ ), 414( $M^+$ ).

2) 4-カルボキシ-2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(7)の方法に従って反応し、淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率98.2%で得た。

融点 : 217.2-218.5°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.97(3H, s), 5.10(2H, d, J=6.8 Hz), 6.39(1H, dt, J=15.9, 6.8 Hz), 6.75(1H, d, J=15.9 Hz), 7.06(1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.30(2H, d, J=8.5 Hz), 7.34(2H, d, J=8.5 Hz), 7.57(1H, m), 7.69(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 8.63(1H, s), 13.99(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3059, 1744, 1629, 1523, 1480, 1438, 1426, 1296, 1272.

Mass  $m/z$  : 414( $M^+$ ), 416( $M^+$ ).

3) 2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロシナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し、淡黄色結晶として標題化合物を収率17.0%で得た。

融点 : 158.2-160.5°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.95(1H, t, J=5.9 Hz), 3.94(3H, s), 4.73(2H, dd, J=5.9, 1.2 Hz), 4.98(2H, dd, J=6.6, 1.2 Hz), 6.40(1H, dt, J=15.9, 6.6 Hz), 6.67(1H, d, J=15.9 Hz), 7.02(1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.27(2H, d, J=8.5 Hz), 7.32(2H, d, J=8.5 Hz), 7.51(1H, ddd, J=8.8, 2.2, 1.2 Hz), 7.63(1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz), 7.67(1H, t, J=1.2 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 1648, 1603, 1523, 1440, 1284, 1273, 1140.

Mass  $m/z$  : 400 ( $M^+$ ), 402 ( $M^+$ ).

4) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率90.7%で得た。

融点 : 135.8-136.4℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.98(2H, dd, J=6.6, 0.98 Hz), 5.28(2H, d, J=1.5 Hz), 6.39(1H, dt, J=15.9, 6.6 Hz), 6.67(1H, d, J=15.9 Hz), 7.03(1H, d, J=8.5, 8.5 Hz), 7.27(2H, d, J=8.5 Hz), 7.32(2H, d, J=8.5 Hz), 7.50(1H, m), 7.62(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 7.77(1H, t, J=1.2 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1615, 1523, 1436, 1360, 1335, 1287, 1273, 1179.

Mass  $m/z$  : 478 ( $M^+$ ), 480 ( $M^+$ ).

5) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-

メチルピペラジンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、淡褐色針状晶として標題化合物を収率66.3%で得た。

融点 : 123.9–125.5°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, s), 2.52(4H, brs), 2.62(4H, brs), 3.58(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.95(3H, s), 4.98(2H, dd,  $J=6.8, 1.2$  Hz), 6.41(1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 6.66(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.04(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.26(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53(1H, ddd,  $J=8.5, 2.0, 1.2$  Hz), 7.62(1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.75(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1647, 1606, 1522, 1439, 1282, 1270.

Mass  $m/z$  : 482( $M^+$ ), 484( $M^+$ ).

実施例 2 10 : 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと1-ピペラジンエタノールより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率65.1%で得た。

融点 : 133.1–134.9°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.57–2.62(11H, m), 3.58(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 3.63(2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.94(3H, s), 4.97(2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.41(1H, dt,  $J=15.9, 6.6$  Hz), 6.67(1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.03(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.26(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53(1H, m), 7.61(1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.75(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3451, 1647, 1605, 1523, 1438, 1285, 1274, 1137.

Mass  $m/z$  : 478( $M^+$ ), 480( $M^+$ ).

実施例 211 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-ブロモメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 185 mg (0.61ミリモル)、四臭化炭素 404 mg (1.2ミリモル) およびピリジン 48 mg (0.61ミリモル) をテトラヒドロフラン 3 mL に溶かし氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン 319 mg (1.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、氷冷下 1 時間、さらに室温で攪拌した。不溶物を濾去し溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で分離精製し、黄色粉末として標題化合物 155 mg (69.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.45-0.60 (4H, m), 1.58 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.12 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.49 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=13.4, 2.2 Hz), 7.77 (1H, s).

2) 2-シクロプロピルメチル-4-[2, 2-ジ (tert-ブトキシカルボニル) エチル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

マロン酸ジ-tert-ブチル 970 mg (4.48 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 55% 水素化ナトリウム 322 mg (7.38 ミリモル) を加えた後氷冷攪拌下、4-ブロモメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 1.8 g (4.90 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶

媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で分離精製し、黄色粉末として標題化合物1.39 g（61.8 %）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.50 (2H, m), 0.50-0.58 (2H, m), 1.41 (18H, s), 1.56 (1H, m), 3.12 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.87 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

3) 4-（2-カルボキシエチル）-2-シクロプロピルメチル-6-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-[2, 2-ジ（tert-ブトキシカルボニル）エチル]-6-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-2H-ピリダジン-3-オン1.39 g（2.77 ミリモル）にトリフルオロ酢酸21 mLを加え室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、更にトルエンを加えて共沸した。得られた残渣を窒素雰囲気下、190～200℃で30分間加熱することにより淡褐色粉末として標題化合物907 mg（94.7%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.45-0.50 (2H, m), 0.50-0.60 (2H, m), 1.41 (1H, m), 2.80 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

4) 2-シクロプロピルメチル-6-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-4-（3-ヒドロキシプロピル）-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-（2-カルボキシエチル）-2-シクロプロピルメチル-6-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1（8）の方法に従って反応し、褐色油状物として標題化合物を収率82.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.52 (2H, m), 0.52-0.60 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.63 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.12 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.50 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

5) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し、淡褐色粉末として標題化合物を収率82.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.51 (2H, m), 0.51-0.60 (2H, m), 1.41 (1H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.04 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.31 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

6) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンと1-メチルピペラジンより実施例1(10)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率62.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.50 (2H, m), 0.50-0.60 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45



(3H, s), 2.50-3.00 (12H, m), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=12.3, 2.0$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1648, 1607, 1524, 1286, 1122, 1022, 755.

Mass  $m/z$  : 414 ( $M^+$ ).

実施例 2 1 2 : 2-シクロプロピルメチル-4-(3-ジメチルアミノプロピル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミンより実施例 7 の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 64.7% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.50 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.40 (1H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.03 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz), 7.72 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1649, 1608, 1524, 1288, 1122, 1022, 761.

Mass  $m/z$  : 359 ( $M^+$ ).

実施例 2 1 3 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-シクロプロピルメチル-4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-

4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンと tert-ブチル 1-ピペラジニカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率76.9%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.44-0.50 (2H, m), 0.52-0.60 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 3.50-3.75 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.47-7.65 (3H, m).

2) 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20 の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率78.9%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

0.43-0.50 (2H, m), 0.50-0.59 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.40-2.50 (6H, m), 2.68 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.93-2.95 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J=11.4, 2.0 Hz).

IR (Neat) cm<sup>-1</sup>: 1648, 1607, 1523, 1288, 1122, 1023, 760.

Mass m/z : 400 (M<sup>+</sup>).

実施例 214 : 2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンを実施

例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率83.1%で得た。

融点 : 174-178℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

0.39-0.45 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.32 (1H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 3.20-3.85 (10H, m), 3.90 (3H, s), 4.01 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.72-7.80 (2H, m), 7.96 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1647, 1604, 1523, 1297, 1123, 1020, 762.

実施例 215 : 4-[3-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル]-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンより実施例 1 (10) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率13.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.50 (2H, m), 0.50-0.60 (2H, m), 1.41 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.00-3.15 (6H, m), 3.87-3.92 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1602, 1524, 1288, 1123, 1024, 756.

Mass  $m/z$  : 400 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ).

実施例 216 : 4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを

実施例 2 4 (1) の方法に従って反応して得られた粗生成物を精製することなく、更に実施例 2 4 (2) の方法に従って反応を行い黄色油状物として標題化合物を収率 67.8% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.44-0.50 (2H, m), 0.50-0.60 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.67-2.80 (4H, m), 2.87 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 1648, 1606, 1523, 1289, 1122, 1023, 760.

Mass  $m/z$  : 331 ( $M^+$ ).

実施例 2 1 7 : 4- (3-アミノプロピル) -2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩の製造

4- (3-アミノプロピル) -2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 70.6% で得た。

融点 : 183-185°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

0.40-0.45 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.78-2.88 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.00 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.96 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 1648, 1608, 1526, 1273, 1122, 1021, 762.

参考例 : 3- (2, 6-ジクロロフェニル) -1-プロパノールメタンサルホネートの製造

1) 2, 6-ジクロロケイ皮酸エチルエステルの製造

2, 6-ジクロロベンズアルデヒド 350 mg (2.0 ミリモル), トリエチルホス

ホノアセテート448 mg (2.6 ミリモル) のTHF (5 mL) 溶液に氷冷下カリウムter  
t-ブトキシド291 mg (2.6 ミリモル) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に  
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥後減圧濃縮し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
〔(ヘキサン/酢酸エチル (50/1))〕で精製し、無色シロップ状物質として標  
題化合物を収率65.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.35 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.30 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=16.4$  Hz),  
7.19 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=16.4$  Hz).

## 2) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールの製造

水素化リチウムアルミニウム98.8 mg (2.60 ミリモル) をTHF (5 mL) に加  
え、氷冷攪拌下、2,6-ジクロロケイ皮酸エチルエステル319 mg (1.30 ミリ  
モル) のTHF (5 mL) 溶液を滴下し、その後室温にて30分間攪拌した。反応液に  
少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ  
た。セライト濾過後減圧濃縮し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
〔(ヘキサン/酢酸エチル (10/1))〕で精製し、淡黄色シロップ状物質として  
標題化合物を収率46.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.83-1.93 (2H, m), 3.02 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.09 (1H,  
t,  $J=8.3$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

## 3) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートの製造

3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-プロパノール125 mg (0.61 ミリモ  
ル) およびトリエチルアミン123 mg (1.22 ミリモル) の塩化メチレン (3 mL)  
溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド105 mg (0.915 ミリモル) を加え、その  
後室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、有機層を分取し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔（ヘキサン/酢酸エチル（10／1）〕で精製し、淡黄色シロップ状物質として標題化合物を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.02-2.12 (2H, m), 3.00-3.10 (5H, m), 4.32 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

実施例 218 : 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(4-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率80.8%で得た。

融点 : 120-123℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.22-2.32 (2H, m), 2.37 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.74 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.06 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.14 (1H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.59 (1H, s).

2) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率25.2%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.16-2.24 (2H, m), 2.35 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.70 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.69 (2H, d, J=1.2 Hz), 7.09 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55-7.64 (2H, m), 7.64 (1H, s).

3) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (9)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率89.8%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.16-2.24 (2H, m), 2.36 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.17 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.25 (2H, d, J=1.5 Hz), 7.10 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, t, J=1.2 Hz).

4) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率59.2%で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :

2.16-2.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.55-2.73 (10H, m), 3.56 (2H, d, J=1.5 Hz), 4.27 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1493, 1239, 1015, 755.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ), 470 ( $M^+$ ).

実施例 219 : 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2 H-ピリダジン-3-オンと 3-(2-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 76.8% で得た。

融点 : 156-159°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.27-2.35 (2H, m), 2.37 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.45 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.11-7.34 (5H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 8.60 (1H, s).

2) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2 H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率 38.9% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.20-2.27 (2H, m), 2.35 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.33 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.71 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.06-7.34 (5H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.65 (1H, s).

3) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メ



チルフェニル) —4—メタンスルホニルオキシメチル—2H—ピリダジン—3—オンの製造

2—[3—(2—クロロフェニル) プロピル]—6—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—4—ヒドロキシメチル—2H—ピリダジン—3—オンを実施例1 (9)の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率92.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.20-2.27 (2H, m), 2.36 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 5.27 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.07-7.34 (5H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, s).

4) 2—[3—(2—クロロフェニル) プロピル]—6—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—4—(4—メチル—1—ピペラジニル) メチル—2H—ピリダジン—3—オンの製造

2—[3—(2—クロロフェニル) プロピル]—6—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—4—メタンスルホニルオキシメチル—2H—ピリダジン—3—オンを実施例1 (10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率66.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.17-2.26 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.50-2.68 (8H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.58 (2H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.32 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.07-7.35 (5H, m), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.72 (1H, s).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1456, 1238, 1015, 753.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ), 470 ( $M^+$ ).

実施例220: 2—[3—(2—クロロフェニル) プロピル]—6—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—4—(4—メチル—1—ピペラジニル) メチル—2H—ピリダジン—3—オン 2塩酸塩の製造

2—[3—(2—クロロフェニル) プロピル]—6—(4—フルオロ—3—メチ

ルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色リン片状晶として標題化合物を収率 62.0% で得た。

融点 : 230 - 236℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.08-2.16 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.81 (3H, s), 3.20-3.63 (10H, m), 4.23 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.38-7.39 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.71 (1H, m), 8.27 (1H, brs).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3301, 2984, 1651, 1608.

実施例 221 : 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - カルボキシ - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - プロパノールメタンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 79.1% で得た。

融点 : 117 - 120℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.26-2.33 (2H, m), 2.37 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.06-7.22 (5H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 8.58 (1H, s).

2) 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

4 - カルボキシ - 2 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] - 6 - (4 - フ

ルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率51.8%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.18-2.26(2H, m), 2.36(3H, d, J=2.0 Hz), 2.72(2H, t, J=7.6 Hz), 4.30(2H, t, J=7.3 Hz), 4.70(2H, s), 7.07-7.22(5H, m), 7.55-7.63(2H, m), 7.64(1H, s).

3) 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率86.7%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.20-2.26(2H, m), 2.36(3H, d, J=1.7 Hz), 2.71(2H, t, J=7.6 Hz), 3.17(3H, s), 4.30(2H, t, J=7.1 Hz), 5.25(2H, d, J=1.2 Hz), 7.07-7.22(5H, m), 7.55-7.64(2H, m), 7.73(1H, s).

4) 2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率56.2%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.17-2.25(2H, m), 2.36(3H, s), 2.37(3H, s), 2.55-2.68(8H, m), 2.71(2H, t, J=7.6Hz), 3.57(2H, d, J=1.2 Hz), 4.28(2H, t, J=7.3 Hz), 7.07-7.22(5H,

m), 7.57(1H, m), 7.64(1H, m), 7.70(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1607, 1456, 1239, 1015, 755.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ), 470 ( $M^+$ ).

実施例 2 2 2 : 2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 4 - クロロベンジルクロリドを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 46.5% で得た。

融点 : 219.5 - 220.5°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.37(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 5.48(2H, s), 7.14(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.35(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.46(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63-7.70(2H, m), 8.62(1H, s), 13.90(1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1745, 1634, 1561, 1493, 1475, 1245, 806.

2) 2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

4 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率 23.3% で得た。

融点 : 157.1 - 158.3°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.70(2H, s), 5.36(2H, s), 7.09(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8

Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56–7.65 (2H, m), 7.67 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 1645, 1604, 1508, 1459, 1239, 1091, 819.

Mass  $m/z$  : 358 ( $M^+$ ), 360 ( $M^+$ ).

3) 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率89.1%で得た。

融点 : 131.8–132.7°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.36 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.15 (3H, s), 5.25 (2H, d, J=1.5 Hz), 5.36 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55–7.63 (2H, m), 7.76 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1661, 1618, 1352, 1165, 877.

Mass  $m/z$  : 436 ( $M^+$ ), 438 ( $M^+$ ).

4) 2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率58.7%で得た。

融点 : 133.3–133.8°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.70 (8H, brs), 3.58 (2H, d, J=1.2 Hz)

z), 5.35 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.59 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.3, 2.0 Hz), 7.71 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2798, 1655, 1606, 1492, 1235, 1166, 1104.

Mass  $m/z$  : 440 ( $M^+$ ), 442 ( $M^+$ ).

実施例 2 2 3 : 2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 2 塩酸塩の製造

2 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンを  
実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 88.5 % で得た。

融点 : 246.4 - 249.7°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.17 (8H, brs), 4.09 (2H, brs), 5.36 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.42 (4H, s), 7.76 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=7.3, 2.2 Hz), 8.34 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1654, 1612, 1505.

Mass  $m/z$  : 440 ( $M^+$ ), 442 ( $M^+$ ).

実施例 2 2 4 : 2 - (2 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

1) 4 - カルボキシ - 2 - (2 - クロロベンジル) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 2 - クロロベンジルクロリドを実施例 1 (6) の方法

に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い淡黄色針状晶として標題化合物を収率76.4%で得た。

融点 : 185.1–185.9°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.25–7.35 (3H, m), 7.46 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.66 (1H, s), 13.92 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1751, 1638, 1565, 1472, 1239.

Mass  $m/z$  : 372 ( $M^+$ ), 374 ( $M^+$ ).

2) 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – ヒドロキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4 – カルボキシ – 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率21.3%で得た。

融点 : 149.0–149.7°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 4.73 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.55 (2H, s), 7.06 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.15–7.26 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=7.3, 2.2$  Hz), 7.73 (1H, t,  $J=1.2$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3409, 1668, 1652, 1506, 1446, 1241.

Mass  $m/z$  : 358 ( $M^+$ ), 360 ( $M^+$ ).

3) 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – メタンスルホニルオキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – ヒドロキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率82.1%で得た。

融点 : 142.3–143.0℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.16(3H, s), 5.29(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.56(2H, s),  
7.07(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.19–7.28(3H, m), 7.42(1H, m), 7.56(1H, m),  
7.60(1H, dd,  $J=7.3$ , 2.2 Hz), 7.81(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1618, 1613, 1355, 1166, 1034.

Mass  $m/z$  : 436 ( $M^+$ ), 438 ( $M^+$ ).

4) 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – メタンスルホニルオキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率53.4%で得た。

融点 : 149.7–150.9℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.38(3H, s), 2.61(4H, brs), 2.68(4H, brs), 3.61(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 5.55(2H, s), 7.06(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.17–7.26(3H, m), 7.41(1H, m), 7.56(1H, m), 7.62(1H, dd,  $J=7.1$ , 2.0 Hz), 7.77(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2792, 1659, 1618, 1611, 1504, 1285, 1237, 1170.

Mass  $m/z$  : 440 ( $M^+$ ), 442 ( $M^+$ ).

実施例 225 : 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オン 2 塩酸塩の製造

2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを



実施例 4 の方法に従って反応し微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 78.1% で得た。

融点 : 191–202°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.01 (3H, s), 3.68 (8H, brs), 4.40 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.27–7.35 (3H, m), 7.46 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 8.40 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1612, 1504, 1446, 1128.

Mass  $m/z$  : 440 ( $M^+$ ), 442 ( $M^+$ ).

実施例 226 : 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – [3 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) プロピル] – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

1) 4 – ブロモメチル – 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – ヒドロキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 211 (1) の方法に従って反応し微黄色針状晶として標題化合物を収率 46.2% で得た。

融点 : 113–115°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.50 (2H, d,  $J=0.98$  Hz), 5.75 (2H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.21–7.25 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.51–7.61 (2H, m), 7.83 (1H, t,  $J=0.98$  Hz).

2) 2 – (2 – クロロベンジル) – 4 – [2, 2 – ジ (tert – ブトキシカルボニル) エチル] – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4 – ブロモメチル – 2 – (2 – クロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 –

メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(2)の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率88.4%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.41(18H, s), 2.31(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.14(2H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.87(1H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.54(2H, s), 7.04(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.14-7.24(3H, m), 7.40(1H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.57(1H, s).

3) 4-(2-カルボキシエチル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-4-[2, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例211(3)の方法に従って反応し黄色粉末として標題化合物を収率99.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.31(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.81(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.98(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.55(2H, s), 7.05(1H, dd,  $J=9.0$ , 9.0 Hz), 7.16-7.25(3H, m), 7.41(1H, m), 7.50-7.57(2H, m), 7.59(1H, s).

4) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2-カルボキシエチル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色油状物として標題化合物を収率77.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.88-1.95(2H, m), 2.32(3H, d,  $J=1.5$  Hz), 2.82(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.63(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.56(2H, s), 7.05(1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.25-7.28(3H, m), 7.41(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 7.56(1H, s).

5) 2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)

－4－（3－メタンスルホニルオキシプロピル）－2H－ピリダジン－3－オンの製造

2－（2－クロロベンジル）－6－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－4－（3－ヒドロキシプロピル）－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1（9）の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率97.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.14-2.21 (2H, m), 2.32 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.02 (3H, s), 4.30 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.54 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.58 (1H, s).

6) 2－（2－クロロベンジル）－6－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－4－[3－（4－メチル－1－ピペラジニル）プロピル]－2H－ピリダジン－3－オンの製造

2－（2－クロロベンジル）－6－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－4－（3－メタンスルホニルオキシプロピル）－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1（9）の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率75.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.84-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, brs), 2.33 (3H, s), 2.45-2.58 (8H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.26 (2H, t,  $J=4.9$  Hz), 5.54 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.15-7.23 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.53-7.59 (2H, m).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1608, 1447, 1239, 1014, 754.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ), 470 ( $M^+$ ).

実施例227: 4－（3－アミノプロピル）－2－（2－クロロベンジル）－6－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－2H－ピリダジン－3－オンの製造

2－（2－クロロベンジル）－6－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－4－（3－メタンスルホニルオキシプロピル）－2H－ピリダジン－3－オンを

実施例 2 4 (1) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 2 4 (2) の方法に従って反応を行い微黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 43.9% で得た。

融点 : 80-85°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.85-1.95 (2H, m), 2.31 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.74 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.54 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.58-7.59 (2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 1652, 1607, 1445, 1238, 1039, 749.

Mass  $m/z$  : 385 ( $M^+$ ), 387 ( $M^+$ ).

実施例 2 2 8 : 4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率 55.9% で得た。

融点 : 161-165°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

1.98-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, brs), 2.77 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 5.56 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.19 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.94 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 1644, 1602, 1445, 1240, 1040, 748.

実施例 2 2 9 : 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチ

ルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンと 2 - (2 - クロロフェニル) エタノールメタンスルホネートを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、淡黄色固体として標題化合物を収率 59.8% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, s), 3.33 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.99 (3H, s), 4.58 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.14-7.27 (3H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 8.19 (1H, s).

2) 2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オンの製造

2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メトキシカルボニル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 480 mg (1.20 ミリモル) の THF / メタノール (2 mL / 1 mL) 溶液に  $-15^\circ\text{C}$  で塩化セリウム (III) 6水和物 425 mg (1.20 ミリモル) を加え、続いて水素化ホウ素ナトリウム 45 mg (1.20 ミリモル) を加えた。10 分間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン / 酢酸エチル (2 / 1)] で精製し、淡黄色シロップ状物質として標題化合物を 11.0% で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.32 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.54 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.69 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=9.2, 9.2$  Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.36 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=1.0$  Hz).

3) 2 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オ

# ンの製造

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率86.1%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.33(3H, d, J=1.8 Hz), 3.16(3H, s), 3.31(2H, t, J=7.2 Hz), 4.55(2H, t, J=7.2 Hz), 5.26(2H, d, J=1.4 Hz), 7.06(1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.14-7.21(3H, m), 7.37(1H, m), 7.40-7.47(2H, m), 7.72(1H, t, J=1.8 Hz).

4) 2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率61.2%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.33(6H, s), 2.46-2.67(8H, m), 3.31(2H, t, J=7.3 Hz), 3.57(2H, d, J=1.2 Hz), 4.53(2H, t, J=7.3 Hz), 7.05(1H, dd, J=9.3, 9.3 Hz), 7.13-7.24(3H, m), 7.36(1H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.70(1H, s).

IR(Neat) cm<sup>-1</sup>: 1653, 1606, 1504, 1284, 1238, 1116.

実施例230: 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと2-(4-クロロフェニル)エタノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.36(3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.20(2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.60(2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.11(1H, dd,  $J=8.2, 8.2$  Hz), 7.17(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.22-7.31(2H, m), 7.49-7.55(2H, m), 8.59(1H, s).

2) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色油状物として標題化合物を収率37.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.14(2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.47(2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.70(2H, s), 7.07(1H, dd,  $J=9.2, 9.2$  Hz), 7.18(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.63(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

3) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色固体として標題化合物を収率34.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35(3H, d,  $J=1.9$  Hz), 3.11-3.17(5H, m), 4.48(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.26(2H,

d,  $J=1.5$  Hz), 7.08(1H, dd,  $J=9.3, 9.3$  Hz), 7.17(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.24–7.29(2H, m), 7.44–7.53(2H, m), 7.73(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

4) 2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率45.2%で得た。

融点 : 113–114°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32(3H, s), 2.35(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 2.45–2.66(8H, m), 3.13(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.57(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.46(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.08(1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.18(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.24–7.28(2H, m), 7.45–7.50(2H, m), 7.70(1H, t,  $J=1.4$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1654, 1613, 1505, 1285, 1242, 1167, 1123.

実施例231 : 2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと2,6-ジクロロベンジルプロミドを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率90.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :



2.28 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 5.81 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 7.4$  Hz), 7.39–7.49 (4H, m), 8.62 (1H, s).

2) 2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (8) の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率46.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.26 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 4.74 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=8.6, 7.3$  Hz), 7.32–7.45 (4H, m), 7.66 (1H, s).

3) 2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (9) の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率78.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.27 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.17 (3H, s), 5.31 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.69 (2H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.26 (1H, m), 7.34–7.44 (4H, m), 7.75 (1H, t,  $J=1.4$  Hz).

4) 2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2- (2, 6-ジクロロベンジル) - 6- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1 (10) の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率69.

4%で得た。

融点 : 150–152℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.27 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.33 (3H, s), 2.45–2.67 (8H, m), 3.62 (2H, d,  $J=1.4$  Hz), 5.69 (2H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.6, 7.4$  Hz), 7.34–7.44 (4H, m), 7.73 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1658, 1619, 1505, 1437, 1238, 1168.

実施例 232 : 2 – (2, 6 – ジクロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – (1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

1) 4 – (4 – tert – ブトキシカルボニル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – (2, 6 – ジクロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

2 – (2, 6 – ジクロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – メタンスルホニルオキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンと tert – ブチル 1 – ピペラジンカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率90.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.47 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.53 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.50 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.61 (2H, s), 5.69 (2H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.5, 7.3$  Hz), 7.35–7.43 (4H, m), 7.75 (1H, s).

2) 2 – (2, 6 – ジクロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 4 – (1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4 – (4 – tert – ブトキシカルボニル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 – (2, 6 – ジクロロベンジル) – 6 – (4 – フルオロ – 3 – メチルフェニル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンを実施例 20 の方法に従って反応し無色無定型粉末として

標題化合物を収率84.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.27(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.51-2.60(4H, m), 2.95(4H, t,  $J=4.6$  Hz), 3.59(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.69(2H, s), 6.99(1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.24(1H, m), 7.35-7.44(4H, m), 7.76(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1606, 1504, 1438, 1239, 1119.

実施例233: 4-アミノメチル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例24(1)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例24(2)の方法に従って反応を行い黄褐色結晶性粉末として標題化合物を収率12.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.17(2H, brs), 2.25(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.94(2H, d,  $J=1.0$  Hz), 5.69(2H, s), 6.97(1H, dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 7.24(1H, dd,  $J=8.5, 7.3$  Hz), 7.34-7.45(4H, m), 7.70(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3362, 1643, 1598, 1504, 1438, 1238, 1121.

実施例234: 2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシー-2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造  
6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物

を精製することなく更に実施例 1 (7) の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率89.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.22-2.32(2H, m), 2.37(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 3.03-3.08(2H, m), 4.50(2H, t,  $J=7.0$  Hz), 7.06-7.17(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.64-7.72(2H, m), 8.63(1H, s), 14.12(1H, s).

2) 2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (8) の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率31.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.14-2.24(2H, m), 2.35(3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.00-3.06(2H, m), 4.38(2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.72(2H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.01-7.12(2H, m), 7.23-7.28(2H, m), 7.57-7.70(3H, m).

3) 2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率25.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.14-2.23(2H, m), 2.36(3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.94-3.05(2H, m), 3.17(3H, s),

4.38(2H, t, J=7.0 Hz), 5.28(2H, d, J=1.4 Hz), 7.02-7.12(2H, m), 7.23-7.27(2H, m), 7.57-7.69(2H, m), 7.76(1H, t, J=1.4 Hz).

4) 2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率49.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.13-2.22(2H, m), 2.33(3H, s), 2.36(3H, d, J=1.8 Hz), 2.45-2.67(8H, m), 2.99-3.05(2H, m), 3.58(2H, d, J=1.4 Hz), 4.37(2H, t, J=7.0 Hz), 7.02-7.12(2H, m), 7.23-7.40(2H, m), 7.59(1H, m), 7.65(1H, m), 7.73(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1607, 1504, 1436, 1238.

実施例235: 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3,4-ジフルオロベンジルクロリドを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率66.7%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.36(3H, d, J=2.0 Hz), 5.43(2H, s), 7.09-7.20(2H, m), 7.25(1H, m), 7.34(1H, m), 7.60-7.68(2H, m), 8.61(1H, s).

2) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率40.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.33(3H, d,  $J=2.0$  Hz), 4.69(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.31(2H, s), 6.98-7.17(2H, m), 7.21(1H, m), 7.30(1H, m), 7.53-7.62(2H, m), 7.67(1H, s).

3) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率58.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34(3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.13(3H, s), 5.24(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 5.31(2H, s), 7.05-7.15(2H, m), 7.22(1H, m), 7.30(1H, m), 7.54-7.62(2H, m), 7.75(1H, s).

4) 2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色無定型粉末として標題化合物を収率70.6%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.32 (3H, s), 2.36 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 2.45–2.70 (8H, m), 3.56 (2H, d,  $J=1.3$  Hz), 5.32 (2H, s), 7.07–7.15 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.75 (1H, s).

実施例 236 : 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 47.9% で得た。

融点 : 220–225°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.52 (2H, brs), 3.60–4.25 (8H, m), 5.35 (2H, s), 7.25 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=9.3, 9.3$  Hz), 7.38–7.50 (2H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.27 (1H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3438, 3011, 2446, 1652, 1605, 1519.

実施例 237 : 4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 24 (2) の方法に従って反応を行い淡黄色結晶性粉末として標題化合物を収率 26.7% で得た。

融点 : 97.6–102.2°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 3.48 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=8.8, 8.8$

Hz), 7.15–7.25 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.3, 1.7 Hz), 7.76 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3404, 1648, 1600, 1505, 1239.

Mass  $m/z$  : 357 ( $M^+$ ), 359 ( $M^+$ ).

実施例 238 : 4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率68.9%で得た。

融点 : 201.9–206.4℃

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :

2.31 (3H, d, J=1.7 Hz), 4.17 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.25–7.35 (3H, m), 7.46 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.15 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 2929, 1652, 1604, 1507, 1476, 1445, 1241.

Mass  $m/z$  : 357 ( $M^+$ ), 359 ( $M^+$ ).

実施例 239 : 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-プロモメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 211

(1) の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率28.8%で得た。

融点 : 120–125℃



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.95 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.95-7.06 (4H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.77 (1H, s).

2) 4-[2, 2-ジ (tert-ブトキシカルボニル) エチル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ブロモメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 211 (2) の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率75.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.38 (18H, s), 3.10 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 3.84 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.94 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.98-7.04 (3H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.56 (1H, m).

3) 4-(2-カルボキシエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-[2, 2-ジ (tert-ブトキシカルボニル) エチル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 211 (3) の方法に従って反応し微黄色粉末として標題化合物を収率78.8%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.78 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.99-7.05 (3H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

4) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(2-カルボキシエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1

(8)の方法に従って反応し淡黄色粉末として標題化合物を収率98.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.85-1.97(2H, m), 2.78(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.61(2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.95(3H, s), 5.36(2H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.45-7.50(4H, m), 7.58(1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

5) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率97.0%で得た。

融点 : 101-103°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.11-2.18(2H, m), 2.78(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02(3H, s), 3.94(3H, s), 4.28(2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.34(2H, s), 7.00-7.04(3H, m), 7.47-7.50(3H, m), 7.52(1H, s), 7.61(1H, dd,  $J=12.4, 2.2$  Hz).

6) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-

メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1

(9)の方法に従って反応し淡褐色粉末として標題化合物を収率29.8%で得た。

融点 : 108-109°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.84-1.90 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.48-2.60 (8H, m), 2.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.45-7.51 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1601, 1438, 1220, 1016, 807.

Mass  $m/z$  : 468 ( $M^+$ ).

実施例 240 : 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-2H-ピリダジン-3-オンとtert-ブチル 1-ピペラジニルカルボキシレートより実施例 1 (10) の方法に従って反応し、褐色油状物として標題化合物を収率37.4%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.46 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.30-2.60 (8H, m), 2.67 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.94 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.99-7.05 (3H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J=12.4, 2.0 Hz).

2) 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-[3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 20 の方法に従って反応し褐色油状物として標題化合物を収率100%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.80–1.91 (2H, m), 2.37–2.51 (6H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.89–2.95 (4H, m), 3.94 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.98–7.05 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.45–7.51 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=11.5, 2.2$  Hz).

IR (Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1651, 1608, 1438, 1222, 1025, 757.

Mass  $m/z$  : 454 ( $M^+$ ).

実施例 241 : 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(2-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.0%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.25–2.38 (2H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.42 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.09–7.19 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=12.2, 2.4$  Hz), 8.56 (1H, s).

2) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率32.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.17-2.28(2H, m), 2.84(2H, t, J=7.6 Hz), 3.94(3H, s), 4.31(2H, t, J=7.0 Hz), 4.71(2H, d, J=0.8 Hz), 7.01(1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.13(1H, ddd, J=7.6, 7.6, 2.0 Hz), 7.18(1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4 Hz), 7.26(1H, dd, J=7.4, 1.7 Hz), 7.32(1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.51(1H, ddd, J=8.6, 2.1, 1.2 Hz), 7.61(1H, dd, J=12.3, 2.2 Hz), 7.66(1H, s).

3) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(9)の方法に従って反応し黄色固体として標題化合物を収率79.3%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.18-2.28(2H, m), 2.85(2H, t, J=7.6 Hz), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.32(2H, t, J=7.3 Hz), 5.27(2H, d, J=1.2 Hz), 7.03(1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.13(1H, ddd, J=7.6, 7.6, 2.0 Hz), 7.18(1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.4 Hz), 7.26(1H, m), 7.32(1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.50(1H, ddd, J=8.6, 2.2, 1.2 Hz), 7.62(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 7.74(1H, t, J=1.2 Hz).

4) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(10)の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率76.7%で得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.17-2.26(2H, m), 2.33(3H, s), 2.46-2.68(8H, m), 2.84(2H, t, J=7.6 Hz),

3.57(2H, d, J=1.5 Hz), 3.95(3H, s), 4.31(2H, t, J=7.1 Hz), 7.04(1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.12(1H, ddd, J=7.6, 7.6, 1.7 Hz), 7.18(1H, ddd, J=7.3, 7.3, 1.4 Hz), 7.27(1H, m), 7.32(1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz), 7.53(1H, ddd, J=8.6, 2.2, 1.0 Hz), 7.61(1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz), 7.73(1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1521, 1437, 1290.

実施例 242 : 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと3-(4-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(6)の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例1(7)の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率56.1%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.20-2.29(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.3 Hz), 3.95(3H, s), 4.37(2H, t, J=7.3 Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.10(2H, d, J=8.5 Hz), 7.22(2H, d, J=8.5 Hz), 7.53(1H, m), 7.63(1H, dd, J=12.2, 2.2 Hz), 8.56(1H, s).

2) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(8)の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率32.5%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.14-2.24(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.6 Hz), 3.33(1H, m), 3.94(3H, s), 4.26

(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.69(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.01(1H, dd,  $J=8.4, 8.4$  Hz), 7.13(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.22(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.49(1H, ddd,  $J=8.4, 2.0, 1.2$  Hz), 7.60(1H, dd,  $J=12.5, 2.1$  Hz), 7.65(1H, s).

3) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (9) の方法に従って反応し淡黄色固体として標題化合物を収率79.3%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.24(2H, m), 2.70(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.17(3H, s), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.25(2H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.03(1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.13(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.49(1H, ddd,  $J=8.6, 2.2, 1.2$  Hz), 7.61(1H, dd,  $J=12.2, 2.2$  Hz), 7.72(1H, t,  $J=1.2$  Hz).

4) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (10) の方法に従って反応し淡黄色シロップとして標題化合物を収率76.9%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.15-2.24(2H, m), 2.33(3H, s), 2.47-2.66(8H, m), 2.70(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.55(2H, d,  $J=1.4$  Hz), 3.95(3H, s), 4.27(2H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.04(1H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.13(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.21(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.49(1H,

m), 7.60 (1H, dd, J=12.4, 2.2 Hz), 7.70 (1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1608, 1521, 1437, 1282.

実施例 243: 4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 24 (2) の方法に従って反応を行い淡黄色シロップとして標題化合物を収率48.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

2.17-2.27 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.89 (2H, d, J=1.2 Hz), 3.94 (3H, s), 4.32 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.13 (1H, ddd, J=7.6, 7.6, 2.0 Hz), 7.18 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.6 Hz), 7.27 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.52 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=12.5, 2.2 Hz), 7.67 (1H, s).

IR(Neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1604, 1522, 1438, 1275.

実施例 244: 4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 24 (1) の方法に従って反応し、得られた生成物を精製することなく更に実施例 24 (2) の方法に従って反応を行い淡黄色固体として標題化合物を収率48.2%で得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :



2.14-2.26 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.87 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=12.5, 2.2$  Hz), 7.65 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1604, 1522, 1438, 1275.

実施例 245 : 2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 91.6% で得た。

融点 : 235-239°C (dec. )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

2.75 (3H, s), 3.16-3.42 (8H, m), 3.63 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.19-7.40 (4H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.87 (1H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 1652, 1605, 1519, 1441, 1290, 1139.

実施例 246 : 2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン 塩酸塩の製造

2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率 91.1% で得た。

融点 : 216-218°C

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :

2.77 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.21-7.44 (4H, m), 7.

6.6-7.74 (2H, m), 8.45 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3435, 1647, 1606, 1519, 1438, 1284.

実施例 247: 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率50.0%で得た。

融点: 244-245°C

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

2.05-2.15 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.81 (3H, s), 3.20-3.60 (10H, m), 4.18 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29-7.39 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.37 (1H, brs).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1650, 1607, 1493, 1241, 1158, 1016, 942, 827.

実施例 248: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例4の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率85.2%で得た。

融点: 248-250°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

2.76 (3H, s), 2.98-3.18 (4H, m), 3.25-3.39 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.92 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.46 (1H, dt,  $J=15.6, 6.4$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=1$

5.6 Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65–7.73 (2H, m), 8.07 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2936, 1652, 1607, 1523, 1439, 1286.

実施例 249: 2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチルー2H-ピリダジーン-3-オン 2 塩酸塩の製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチルー2H-ピリダジーン-3-オンを実施例 4 の方法に従って反応し無色結晶性粉末として標題化合物を収率82.6%で得た。

融点: 220–228°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :

2.96–3.08 (4H, m), 3.17 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.28–3.44 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.79 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.92 (2H, dd,  $J=6.4, 1.2$  Hz), 6.46 (1H, dt,  $J=16.1, 6.4$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.65–7.72 (2H, m), 8.00 (1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2937, 1656, 1611, 1525, 1438, 1285.

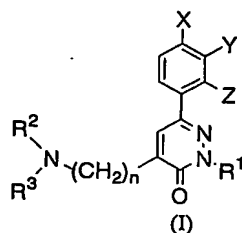
#### 実験例 1

##### インターロイキン-1 $\beta$ 産生阻害作用

10%牛胎仔血清(FBS)を加えたRPMI 1640培地で4日間培養し、コンフルエントになったHL-60細胞を用いた。培養液を遠心分離し、上清を除き、細胞を3%FBS加RPMI 1640培地に $1 \times 10^6$  cells/mLになるように浮遊させ、リボポリサッカライドを最終濃度 $10 \mu\text{g/mL}$ になるように添加して24穴プレートに1 mL/穴ずつ播種した。これに、供試化合物を $1 \mu\text{l}$ /穴添加して、3日間培養した。3日後に培養液中のインターロイキン-1 $\beta$ 量をELISAにて測定した。 $\text{IC}_{50}$

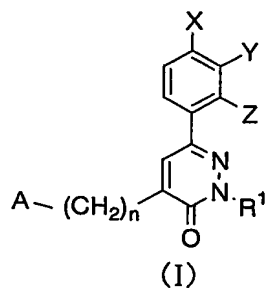
値は薬物無添加の場合の産生量との比較で求めた。代表的化合物についての結果を表 1 及び 2 に示した。

表 1

CyprCH<sub>2</sub> : Cyclopropylmethyl

実施例 No.	X	Y	Z	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> (R <sup>3</sup> )N-	Salt	IL-1β 産生 抑制作用 IC <sub>50</sub> (μM)
8	Me	F	H	1	iso-Bu	Me <sub>2</sub> N-	HCl	3.45
14	MeO	F	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> N-	HCl	3.61
18	MeO	F	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	Bn-N <sub>2</sub> -	2HCl	5.40
21	MeO	F	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	H-N <sub>2</sub> -	2HCl	1.01
23	MeO	F	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	HCl	0.33
25	MeO	F	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N-	HCl	2.74
45	Me	H	H	1	iso-Bu	Me <sub>2</sub> N-	HCl	6.21
47	Me	H	H	1	iso-Bu	Et <sub>2</sub> N-	HCl	5.20
49	Me	H	H	1	iso-Bu	(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	HCl	3.53
83	F	Me	H	1	iso-Bu	Me-N <sub>2</sub> -	2HCl	0.27
89	F	Me	H	1	iso-Bu	Me <sub>2</sub> N-	HCl	5.50
108	F	F	H	1	iso-Bu	(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-	HCl	3.44
143	F	Me	H	1		Me-N <sub>2</sub> -	2HCl	8.55
149	MeS	H	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	Me-N <sub>2</sub> -	2HCl	1.63
153	MeS	H	H	1	CyprCH <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> N-	HCl	0.58
161	MeS	H	H	1	iso-Bu	Me <sub>2</sub> N-	HCl	2.78
163	MeS	H	H	1	iso-Bu		HCl	2.78
189	MeO	F	H	1		Me-N <sub>2</sub> -	free	0.87
192	MeO	F	H	1		H-N <sub>2</sub> -	free	0.64
213	MeO	F	H	3	CyprCH <sub>2</sub>	H-N <sub>2</sub> -	free	0.24
216	MeO	F	H	3	CyprCH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N-	free	1.14

表 2



実施例	X	Y	Z	n	R <sup>1</sup>	A	IL-1 $\beta$ 産生 抑制作用 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例207	MeO	F	H	1			2.7
実施例208	MeO	F	H	1		Me <sub>2</sub> N-	6.1
実施例209	MeO	F	H	1			2.8
実施例210	MeO	F	H	1			3.1
実施例218	F	Me	H	1			6.8
実施例222	F	Me	H	1			5.8
実施例227	F	Me	H	3		H <sub>2</sub> N-	5.2
実施例230	F	Me	H	1			4.0
実施例231	F	Me	H	1			5.7
実施例241	MeO	F	H	1			6.4
実施例242	MeO	F	H	1			7.7

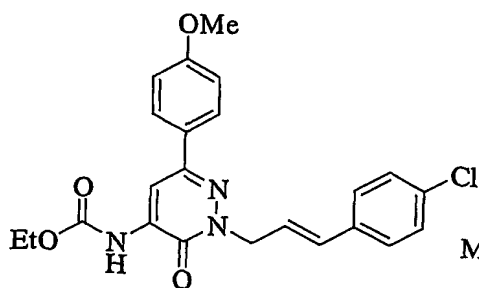
## 実験例 2 (水溶性試験)

試験方法：各供試化合物を表 3 に示す量を量り、精製水 0.05mL ずつ加えて溶解するのに要した水の量からその化合物の溶解度 (%) を求めた。

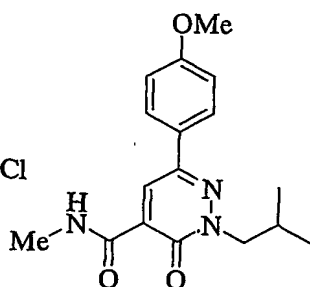
結果：表 3 に示すように本発明化合物は比較化合物に比べて飛躍的に水溶性が向上している。

表 3

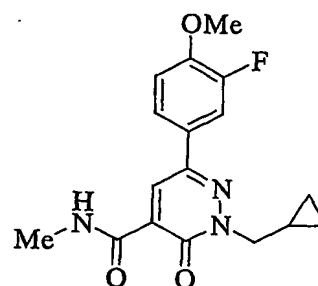
実施例No.	秤取量 (mg)	加えた水の量(mL)	溶 解 度 (%)
14	2.048	0.25	0.8
18	1.048	0.1	1
21	10.47	0.05	>20
23	10.82	0.1	10
25	1.025	0.25	0.4
45	10.37	0.25	4
47	10.47	0.05	>20
89	10.57	0.05	>20
108	9.75	0.045	>20
143	5.023	0.05	10
149	3.09	0.03	>10
153	2.95	0.6	0.5
188	2.008	2.5	0.08
193	5.032	0.1	5
195	5.072	2.2	0.2
206	2.042	3.5	0.06
214	5.061	0.05	10
217	5.061	0.05	10
245	5.020	0.05	10
246	4.992	0.2	2
247	4.999	0.05	10
248	2.002	3.5	0.06
249	2.017	7.0	0.03
比較化合物 1	0.677	100 (不溶)	<0.001
比較化合物 2	0.742	100 (不溶)	<0.001
比較化合物 3	0.740	100 (不溶)	<0.001
比較化合物 4	0.95	100 (不溶)	<0.001



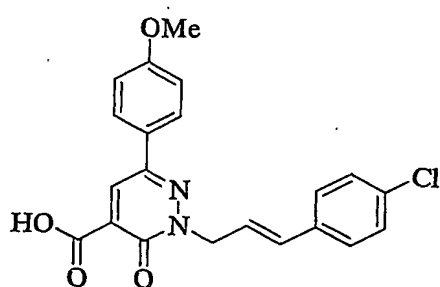
比較化合物 1



比較化合物 2



比較化合物 3



比較化合物 4

### 実験例 3（ラットにおける経口吸収性試験）

乳鉢にて実施例 8 3 の化合物及び比較化合物 3 を 0.5% MC 溶液で 2 mg/mL にそれぞれ懸濁し、10 mg/5 mL/kg 雄性 SD ラットに経口投与した。投与 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 及び 8 時間後に採血し、遠心分離により血漿を得た。化合物の血漿中濃度は HPLC により測定した。その結果図 1 に示すように、比較化合物 3 はほとんど吸収が見られなかったが、水溶性を高めた実施例 8 3 の化合物は良好な吸収が見られ、経口投与可能な薬剤として有用である。

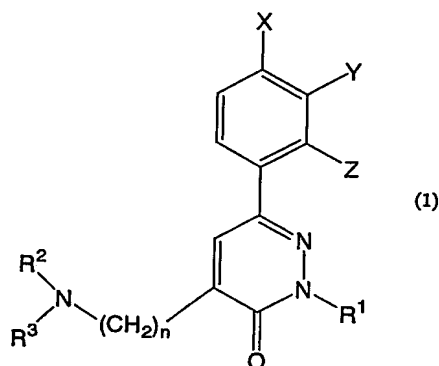
### 実験例 4（ラット及びマウスにおける経口吸収性試験）

実験例 3 と同様にして、実施例 2 3、2 5、1 4 3、1 9 3、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8 及び 2 4 9 の被検化合物をマウス又はラットに経口投与して経口吸収性を試験した。その結果、図 2～図 6 に示すように、実施例 2 3、2 5、1 4 3、1 9 3、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8 及び 2 4 9 の化合物は、良好な吸収が見られ、経口投与可能な薬剤として有用である。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1) :



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すが、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよく；

X、Y及びZはそれぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していても良いアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は置換基を有していても良いアリール基を示し；

nは1～5の数を示す。ただし、R<sup>1</sup>がベンジル基又はC<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>アルキル基のとき、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子又は同時に同一のC<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>アルキル基ではない。) )

で表されるフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

2. R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭素数1～7のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7のアルケニル基である請求項1記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>におけるアルキル又はアルケニル基の置換基が、炭素数6～14の

リール基又は1～3個の窒素原子を有する5又は6員環のヘテロアリール基であり、当該アリール又はヘテロアリール基にはハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1～3個が置換していてもよいものである請求項2記載の化合物。

4.  $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、 $R^2$ と $R^3$ が隣接する窒素原子と一緒にあって5～7員の窒素含有飽和複素環式基を形成してもよく、当該複素環式基にはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基又はアラルキル基が置換していてもよいものである請求項1記載の化合物。

5. X、Y及びZが、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基（ハロゲン又はアルコキシ基が置換していてもよい）、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基又は $C_6-C_{14}$ アリール基（ハロゲン、アルキル基又はアルコキシ基が置換していてもよい）である請求項1記載の化合物。

6.  $R^1$ がイソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基又は（ハロゲノフェニル）プロピル基であり； $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ水素原子、 $C_{1-7}$ アルキル基、 $C_{1-7}$ ヒドロキシアルキル基又はプロパルギル基であり； $R^2$ と $R^3$ が形成する複素環式基が、 $C_{1-7}$ アルキル又はベンジル基が置換していてもよいピペラジニル基、ピペリジノ基、ピロリジニル基又はモルホリノ基であり；Xがメチル基、メトキシ基、メチルチオ基又はハロゲン原子であり；Yが水素原子、メチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である請求項1記載の化合物。

7. 4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2

H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-ペンジル-1-ピペラジニル)メチル-2  
 H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、4-ジエチルアミノメチル-2-イソブチル-6-(4-メチルフェニル)-2 H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(4-メチルフェニル)-2-イソブチル-2 H-ピリダジン-3-オン、6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-イソブチル-2 H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-イソブチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2 H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2 H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2 H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2 H-ピリダジン-3-オン、2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-プロパル

ギルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-  
 2-イソブチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-  
 オン、2-(4-クロロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-  
 フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロ  
 ペンチルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メ  
 チル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペ  
 ンチルメチル-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシ  
 フェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロペンチルメチル-6-  
 (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-  
 2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロペンチルメチル-  
 6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、  
 2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)  
 -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オ  
 ン、4-ジメチルアミノメチル-2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-  
 フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-  
 フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-  
 ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-  
 (4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-  
 2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-(4-クロロベンジル)  
 -6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オ  
 ン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシ  
 フェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン  
 -3-オン、2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル  
 -6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オ  
 ン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロ  
 フェニル)プロピル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-

ピリダジン-3-オン、4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-4-(3-ジメチルアミノプロピル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項1記載の化合物。

8.  $R^1$ がハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、(ハロゲノフェニル)エチル基、(ジハロゲノフェニル)エチル基、(ハロゲノフェニル)プロピル基及び(ジハロゲノフェニル)プロピル基から選ばれる基であり； $R^2$  ( $R^3$ ) N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニ

ル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である請求項1記載の化合物。

9. R<sup>1</sup>がクロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、(クロロフェニル)エチル基、(ジクロロフェニル)エチル基、(クロロフェニル)プロピル基及び(ジクロロフェニル)プロピル基から選ばれる基であり；R<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>)N-がアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペラジニル基及びN-メチルピペラジニル基から選ばれる基であり；Xがハロゲン原子又はメトキシ基であり；Yがメチル基又はハロゲン原子であり；Zが水素原子であり；nが1又は3である請求項1記載の化合物。

10. 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(3-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-2H-ピリダジン-3-オン、

4-(3-アミノプロピル)-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、

2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3



ーフルオロー４－メトキシフェニル)－２H－ピリダジン－３－オン、

２－(４－クロロシンナミル)－６－(３－フルオロー４－メトキシフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、

２－(４－クロロシンナミル)－６－(３－フルオロー４－メトキシフェニル)－４－[４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペラジニル]メチル－２H－ピリダジン－３－オン、

４－N, N－ビス(２－ヒドロキシエチル)アミノメチル－２－シクロプロピルメチル－６－(３－フルオロー４－メトキシフェニル)－２H－ピリダジン－３－オン、

４－アミノメチル－２－シクロプロピルメチル－６－(３－フルオロー４－メトキシフェニル)－２H－ピリダジン－３－オン、

２－(４－クロロシンナミル)－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、又はそれらの塩である請求項１記載の化合物。

１１． ２－[３－(４－クロロフェニル)プロピル]－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、 ２－(４－クロロベンジル)－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、 ４－(３－アミノプロピル)－２－(２－クロロベンジル)－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－２H－ピリダジン－３－オン、 ２－[２－(４－クロロフェニル)エチル]－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、 ２－(２, ６－ジクロロベンジル)－６－(４－フルオロー３－メチルフェニル)－４－(４－メチル－１－ピペラジニル)メチル－２H－ピリダジン－３－オン、 ２－[３－(２－クロロフェニル)プロピル]－６－(３

-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル)  
 メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- [3- (4-クロロフェニル) プロ  
 ピル] -6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1  
 -ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメ  
 チル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- [3- (1-ピペラ  
 ジニル) プロピル] -2H-ピリダジン-3-オン、4- (3-アミノプロピ  
 ル) -2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニ  
 ル) -2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-フルオロベンジル) -6- (3  
 -フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル)  
 メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-フルオロベンジル) -6-  
 (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (1-ピペラジニル) メチル-  
 2H-ピリダジン-3-オン、2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -6- (3  
 -フルオロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル)  
 メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2- (3, 4-ジフルオロベンジル) -  
 4-ジメチルアミノメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2  
 H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フルオ  
 ロ-4-メトキシフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-  
 2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (3-フル  
 オロ-4-メトキシフェニル) -4- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピ  
 ペラジニル] メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N-ビス (2-ヒ  
 ドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオ  
 ロ-4-メトキシフェニル) -2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル  
 -2-シクロプロピルメチル-6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -  
 2H-ピリダジン-3-オン、2- (4-クロロシンナミル) -6- (4-フル  
 オロ-3-メチルフェニル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-  
 2H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項1記載の化合物。

12. 2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ジメチルアミノメチル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]メチル-2H-ピリダジン-3-オン、又はそれらの塩である請求項1記載の化合物。

13. 請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

14. インターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患の予防治療薬である請求項13記載の医薬。

15. 免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防治療薬である請求項13記載の医薬。

16. リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防治療薬である請求項13記載の医薬。

17. 請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制剤。

18. 請求項1～12のいずれか1項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

19. インターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患の予防治療用医薬組成

物である請求項 18 記載の医薬組成物。

20. 免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防治療用医薬組成物である請求項 18 記載の医薬組成物。

21. リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防治療用医薬組成物である請求項 18 記載の医薬組成物。

22. 請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の医薬製造のための使用。

23. 請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン 1 $\beta$  産生亢進に起因する疾患の処置方法。

図 1

ラット

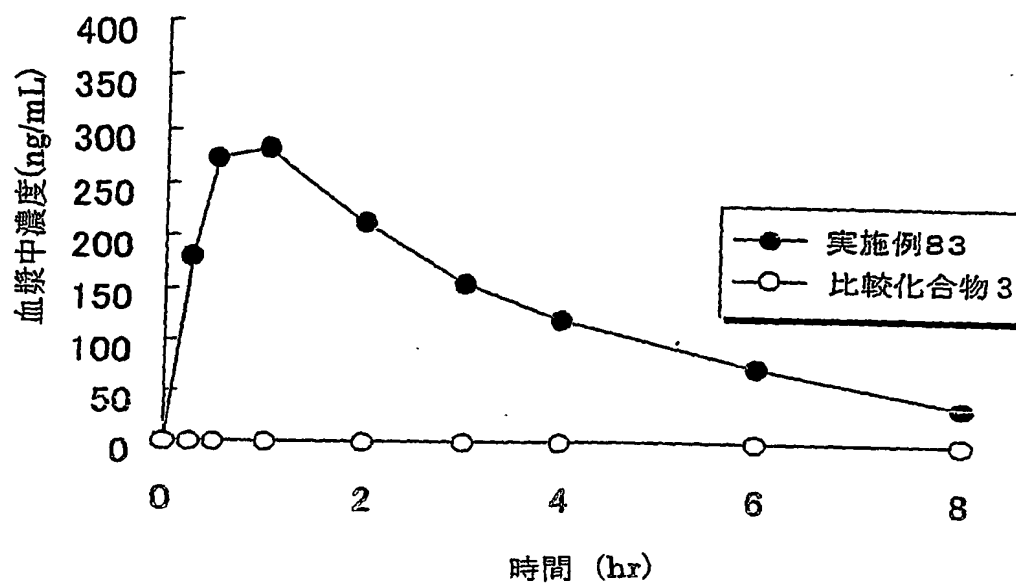
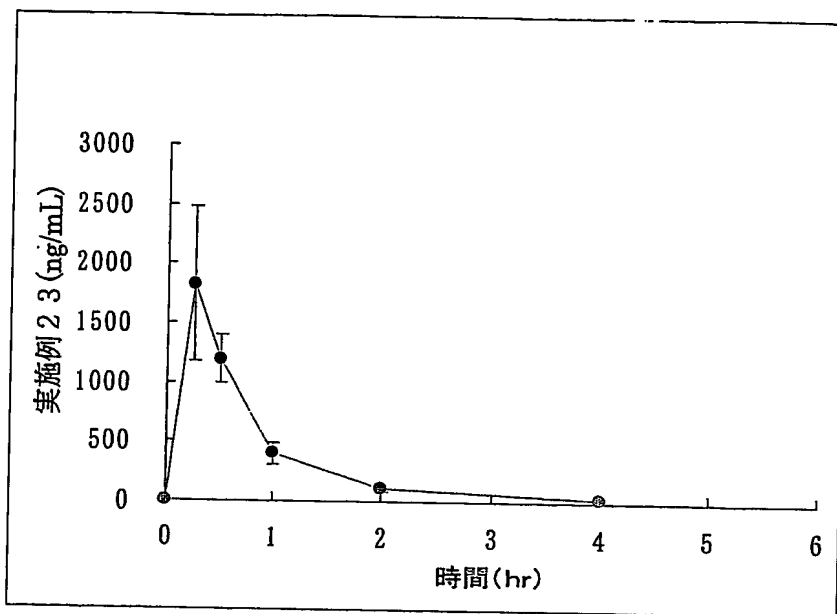


図 2

## マウス



## ラット

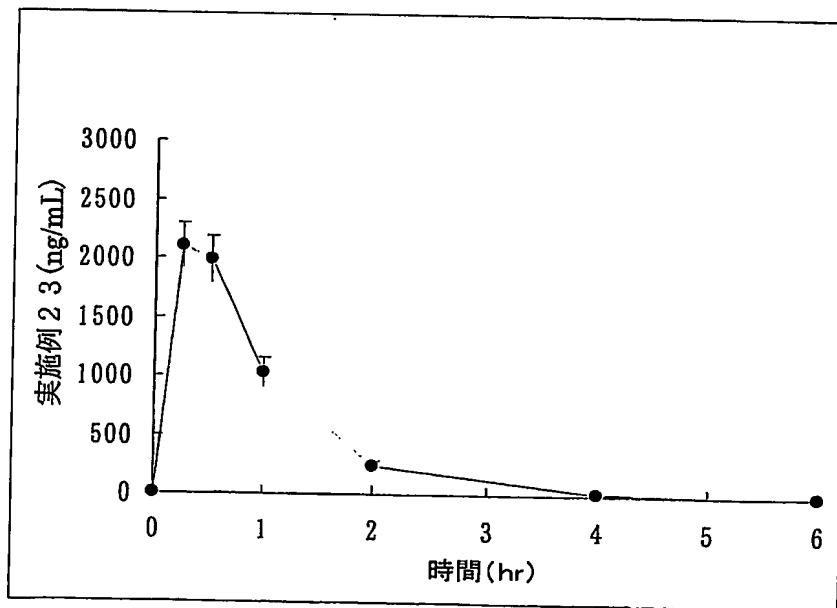


図 3

## マウス

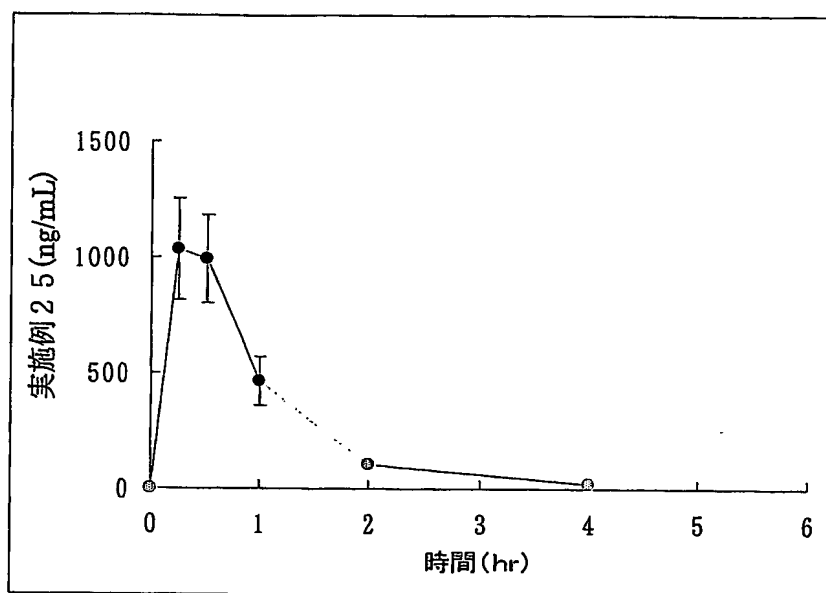


図 4

## マウス

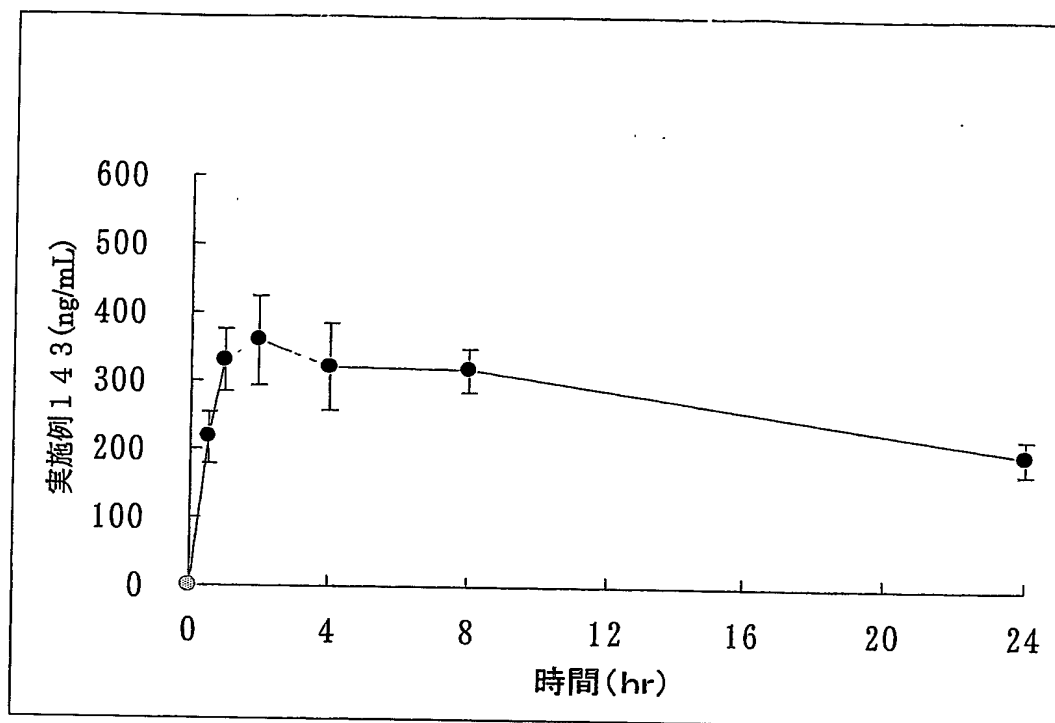




図 5

## マウス

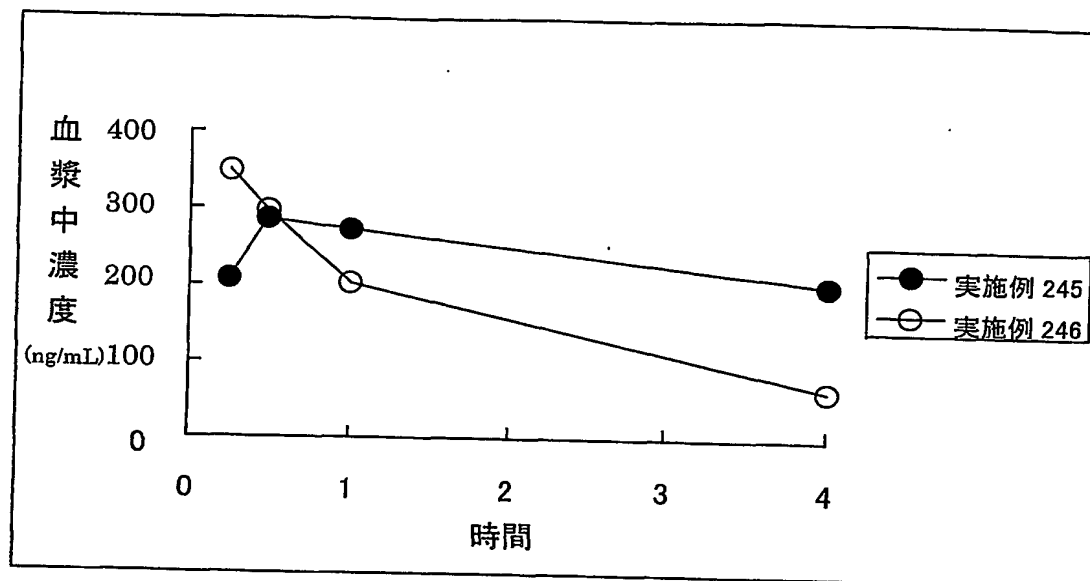
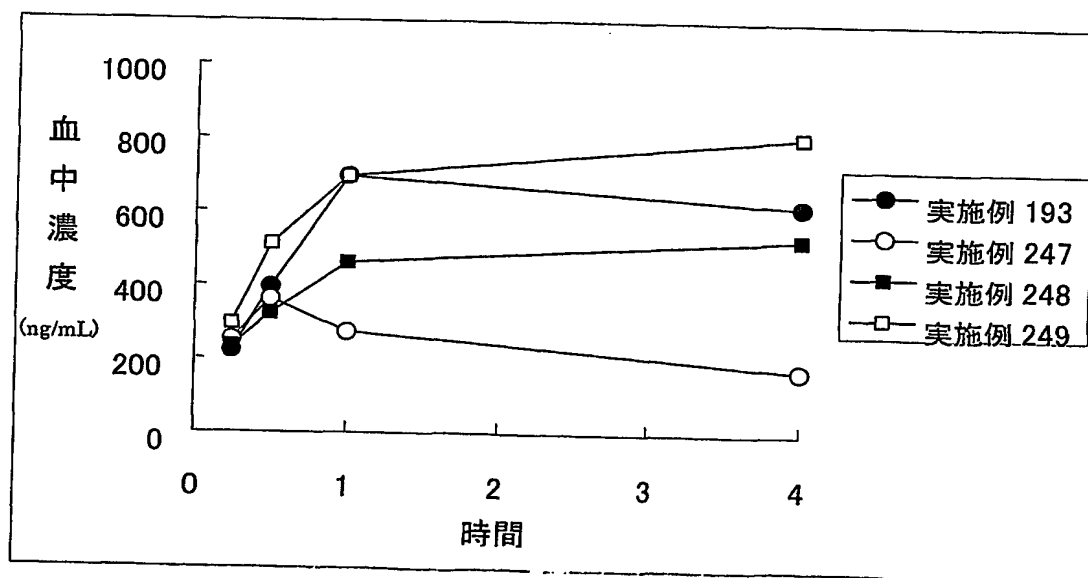


図 6

## マウス



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003487

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/14, A61K31/50, 31/501, A61P37/06, 29/00, 9/10, 31/04, 19/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/14, A61K31/50, 31/501, A61P37/06, 29/00, 9/10, 31/04, 19/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/27077 A1 (Kowa Co., Ltd.), 03 April, 2003 (03.04.03), Full text & US 2003/119838 A1 & US 2004/002497 A1	1-22
A	WO 99/44995 A1 (Kowa Co., Ltd.), 10 September, 1999 (10.09.99), Full text & EP 1061077 A1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 April, 2004 (20.04.04)

Date of mailing of the international search report  
11 May, 2004 (11.05.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003487

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The sustained-release preparation to human. Therefore, the invention falls within the category of methods for treatment of a human body by surgery or therapy as well as relevant diagnostic methods.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17C07D237/14, A61K31/50, 31/501, A61P37/06, 29/00, 9/10, 31/04, 19/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17C07D237/14, A61K31/50, 31/501, A61P37/06, 29/00, 9/10, 31/04, 19/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 03/27077 A1 (興和株式会社) 2003.04.03, 全文 & US 2003/119838 A1 & US 2004/002497 A1	1-22
A	WO 99/44995 A1 (興和株式会社) 1999.09.10, 全文 & EP 1061077 A1	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.04.2004

国際調査報告の発送日

11.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。